|  |  |
| --- | --- |
| LETTER OF AGREEMENT | CARTA ACUERDO |
| October 15th, 2021 | 15 de octubre de 2021 |
|  |  |
| Gathered together: | Reunidos de forma conjunta: |
|  |  |
| The sponsor (**GLAXOSMITHKLINE RESEARCH & DEVELOPMENT LIMITED),** which is represented by PPD México S.A. de C.V. (“The CRO”) a subsidiary of “**PPD” (Pharmaceutical Product Development) Investigator Services LLC. Hereinafter “PPD”**, represented by its legal representative DR. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID, in his capacity as legal representative (“The CRO”) and on behalf of **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH (“THE SPONSOR”)** who declares that the address of its client is at Av. Insurgentes Sur 730, piso 7, Col. Del Valle, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México C.P. 03100 and its Federal Tax Number is PME990104EV, which is indicated for the legal purposes of this Letter of Agreement. | El patrocinador **(GLAXOSMITHKLINE** **RESEARCH & DEVELOPMENT LIMITED),** que es representado por **PPD México S.A. de C.V. (“la CRO”) una filial de “PPD” (Pharmaceutical Product Development) Investigator Services, LLC.** Por coducto de su representante legal José Luis Viramontes Madrid en su calidad de apoderado legal de “la CRO” y en representación de **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH & DEVELOPMENT LIMITED** (en calidad de patrocinador) señala como domicilio el ubicado en Av. Insurgentes Sur 730, piso 7, Colonia del Valle. Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México, C.P. 03100 y, además, señala que su Registro Federal del Contribuyente es el número PME990104EV. Todo lo anterior se establece para todos los propósitos legales que tenga esta Carta de Acuerdo. |
| **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** | **La Institución: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** |
| Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Dominguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 represented by Dr. David Kershenobich Stalnikowitz. | Con domicilio en avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Dominguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, (“Institución”), representado por el Dr. David Kershenobich Stalnikowitz |
| **Dr. José Ricardo Correa Rotter** | **El Investigador Principal, Dr. José Ricardo Correa Rotter** |
| Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Dominguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 | Con domicilio en avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Dominguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 |
| The part individually and the parts as a whole | Las parte en lo individual y las partes en conjunto |
| RE: Study **entitled “A Phase 3 randomized, open-label (Sponsor-blind), active-controlled, parallel-group, multi-center, event driven study in dialysis subjects with anemia associated with chronic kidney disease to evaluate the safety and efficacy of daprodustat compared to recombinant human erythropoietin, following a switch from erythropoietin-stimulating agents”**, Protocol No. 200807 (“Study”). | RE: Título del **estudio “Estudio de fase 3, aleatorizado, abierto (con patrocinador ciego), con control activo, con grupos paralelos, multicéntrico, basado en casos, en sujetos en diálisis con anemia asociada a insuficiencia renal crónica para evaluar la seguridad y la eficacia de daprodustat en comparación con la eritropoyetina humana recombinante después de pasar de un tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina”**, N.º de protocolo 200807 (“Estudio”). |
| **Past Record** | **Antecedentes** |
| 1. The parties executed the Collaboration Agreement **(INCMN/109/08/PI/41/17)** in December 18th, 2017. Hereinafter “**The Principal Agreement”**, which his principal object is to carry out a project or scientific research protocol in the area of health. In this case**“A Phase 3 randomized, open-label (Sponsor-blind), active-controlled, parallel-group, multi-center, event driven study in dialysis subjects with anemia associated with chronic kidney disease to evaluate the safety and efficacy of daprodustat compared to recombinant human erythropoietin, following a switch from erythropoietin-stimulating agents”, Protocol No. 200807 (“Study”).** This study is in charge of carrying out and supervising by the **PI**. | **1.-“LAS PARTES”** celebraron el Convenio de Concertación (**INCMN/109/08/PI/41/17)** con fecha 18 de diciembre de **2017**, en adelante **“EL CONVENIO PRINCIPAL”,** cuyo objeto es el desarrollo del estudio de investigación clínica titulado: ***“Estudio de fase 3, aleatorizado, abierto (con patrocinador ciego), con control activo, con grupos paralelos, multicéntrico, basado en casos, en sujetos en diálisis con anemia asociada a insuficiencia renal crónica para evaluar la seguridad y la eficacia de daprodustat en comparación con la eritropoyetina humana recombinante después de pasar de un tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina”, N.º de protocolo 200807 (“Estudio”).*** El cual se lleva a cabo bajo la supervisión de **“EL INVESTIGADOR PRINCIPAL”**. |
| 2.-Afterwards, the parties excecuted the 1st amendment to Clinical Trial Agreement in September 29th, 2020. It modified “The Principal Agreement” **(INCMN/109/08/PI/41/17)** of December 18th, 2017. The main changes was made in accordance with the amounts established for the use of resources set forth in **Annex C,** which is an integral part of this Collaboration Agreement. This annex establish the budget provides to **“THE INSTITUTE”** to carry out “**THE PROTOCOL”.** | **2**.- Posteriormente el 29 de septiembre del 2020, **“LAS PARTES”** suscriben el PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN NÚMERO **INCMN/109/08/PI/41/17** de fecha 18 de diciembre de 2017, cuyo objeto fue modificar los montos de las aportaciones especificadas el **Anexo C** de **“EL CONVENIO PRINCIPAL”**, el cual establece el presupuesto que se le provee a **“EL INSTITUTO”** llevar a cabo **“EL PROTOCOLO”.** |
| 3.-That the appearing **“PARTIES**” reciprocally recognize the capacity by which they are legally bound under the terms of this instrument, and therefore proceed to sign this Collaboration Agreement, in accordance with the following: | **3**.-Que en este acto comparecen **“LAS PARTES”**, quienes se reconocen mutuamente la personalidad con que se ostentan, con la intención de quedar legalmente obligados bajo los términos del presente instrumento, y por lo tanto proceden a celebrar la presente Carta de Acuerdo, de conformidad con las siguientes: |
|  |  |
| This Letter of Agreement (the "**Agreement**") is effective **October 15th, 2021** (“**Effective Date**”), by and between | La presente constancia entrará en vigencia el **15 de octubre de 2021** (“**Fecha de Vigencia**”) |
|  |  |
| The Parties have entered into a Collaboration Agreement (“**CA**”) **INCMN/109/08/PI/41/17,** signed **December 18th, 2017** for the conduct of the Study at the Institution. | Del Convenio de Concertación **INCMN/109/08/PI/41/17,** firmado por las “Partes” el **18 de diciembre de 2017** para la realización deel “Estudio” en la Institución. |
|  |  |
| **WHEREAS**, within the Study budget included in the CA there is a payment named Patient Reimbursement that refers to Patient travel/ meals reimbursement. | **CONSIDERANDO QUE,** dentro del presupuesto del estudio incluido en el **CC** (Convenio de Concertación) se establece el pago denominado **Reembolso del paciente**, se ´precisa que éste únicamente hace referencia al reembolso de viajes/comidas del paciente (sujeto de investigación) |
|  |  |
| **WHEREAS** the Parties want to confirm that no compensation to patients has taken place for participating in the Study. | Las Partes confirman que no se ha realizado ningún pago de compensación, a los pacientes por su participación en el estudio. |
|  |  |
| **NOW, THEREOFORE**, the Parties hereby agree as follows: | **POR CONSIGUIENTE**, las Partes reconocen lo siguiente: |
|  |  |
| 1. **The Institution** and **Principal Investigator** confirm that as per local requirements it is not allowed to provide any kind of compensation/reimbursement to the patient for her/his participation in the Study. | 1. De acuerdo con lo establecido por la legislación mexicana, la **“Institución”** y el **“Investigador Principal”** confirman que no se permite proporcionar ningún tipo de compensación al paciente (sujeto de investigación) por su participación en el estudio. |
| 1. Institution and Principal Investigator confirm that no payment has been executed to any patient as a compensation for her/his participation in the Study. 2. The only payment performed was related to Travel/Meal expenses. | 1. La “Institución” y el “Investigador Principal” confirman que **no se efetuó o efectuará ningún pago a ningún paciente (sujeto de investigación) como compensación por su participación en el estudio.** 2. El único pago que se efectuó se realizó en relación con los gastos de viajes/comidas. |
| **In WITHNESS WHEREOF**, the Parties hereto have signed this Letter of Agreement as of the Effective Date. | **EN FE DE LO CUAL**, las Partes, a estos efectos, han firmado la presente Carta de Acuerdo a partir de la Fecha de vigencia. |
|  |  |
| **The Sponsor represented by PPD Investigator Services, LLC, the CRO, through the legal representative.** | **El Patrocinador representado por PPD Investigator Services, LLC, la CRO, por conducto del representante legal.** |
|  |  |
| Signature: | Firma: |
| Name: José Luis Viramontes Madrid | Nombre: José Luis Viramontes Madrid |
| Title: Director | Cargo: Director de la CRO. |
| Date: | Fecha: |
|  |  |
| **On behalf of Institution**  **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** | **En nombre de la Institución**  **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** |
|  |  |
| Signature: | Firma: |
| Name: **DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ** | Nombre: **DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ** |
| Title: | Cargo:Director General |
| Date: | Fecha: |
| **ATTENDS** | Asiste |
|  |  |
| Signature: | Firma: |
| Name: **DR. GERARDO GAMBA AYALA** | Nombre: **DR. GERARDO GAMBA AYALA** |
| Title: | Cargo: **Director de Investigación** |
| Date: | Fecha: |
|  |  |
| **By Principal Investigator** | **Por el Investigador Principal** |
|  |  |
| Signature | Firma |
| Name: Dr. José Ricardo Correa Rotter | Nombre: Dr. José Ricardo Correa Rotter |
| Title: **Jefe del Departamento de Nefrología** | Cargo: **Jefe del Departamento de Nefrología** |
| Date: | Fecha: |

|  |
| --- |
| **REVISIÓN JURÍDICA** |
| **LCDA. LIZET OREA MERCADO**  **JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA** |