

CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE "EL PROTOCOLO", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO EN ESTE ACTO, POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA SEGUNDA PARTE ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. EN SU CALIDAD DE PATROCINADOR, EN LO SUCESIVO "EL PATROCINADOR", Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA DRA. MARÍA ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE BRISEÑO, EN SU CALIDAD DE COORDINADORA DEL PROYECTO E INVESTIGADORA PRINCIPAL, EN ADELANTE "LA INVESTIGADORA" A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ "LAS PARTES", MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:

COLLABORATION AGREEMENT TO CARRY OUT A SCIENTIFIC RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL IN THE AREA OF HEALTH, HEREINAFTER "THE PROTOCOL", HELD BETWEEN THE PARTY OF THE FIRST PART, INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, HEREINAFTER "THE INSTITUTE", REPRESENTED BY ITS GENERAL DIRECTOR, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, ASSISTED BY DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR OF RESEARCH; THE PARTY OF THE SECOND PART, ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. IN ITS CAPACITY OF SPONSOR, HEREINAFTER "THE SPONSOR", AND WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DR. MARÍA ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE BRISEÑO, ACTING AS PROJECT COORDINATOR AND PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR" WHOM FROM HEREON ACTING JOINTLY WILL BE REFERRED TO AS "THE PARTIES" WHICH AGREE, PURSUANT TO THE FOLLOWING STATEMENTS, DEFINITIONS AND CLAUSES:

DECLARACIONES

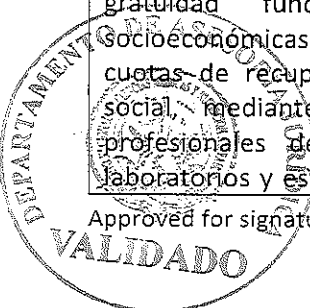
DECLARATIONS

I. DECLARA EL INSTITUTO POR CONDUCTO DE SU DIRECTOR GENERAL:

I. THE INSTITUTE DECLARES THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:

I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza

I.1. That it is a Decentralized Public Entity of the Federal Public Administration and that it is within its powers to contribute to the operation and consolidation of the National Health System and to provide outpatient and hospital care to the population requiring care in their area of specialization and related areas at the facilities available for this purpose, with cost-free criteria based on the socioeconomic status of the users, without the recovery quotas undermining its social function by providing professional medical, hospital, laboratory and clinical study services and therefore carries out scientific research activities in the Health field, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic Law on Federal



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signature or initials.

Handwritten signatures and initials on the right margin.

Handwritten mark or signature at the bottom right.

actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II y XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

I.2. Que "EL INSTITUTO" realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113;114;115;116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud; mediante fondos externos que proporcionan los Patrocinadores, mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio de "EL INSTITUTO", sino que los administra para financiar proyectos o protocolos de investigación.

I.3. Que los fondos externos o recursos que "EL INSTITUTO" percibirá de "EL PATROCINADOR" a través de "LA CRO" para la realización "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no son gravables y por ende no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

Public Administration; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV, VII and IX; 6 sections I and II; 9 section V; 37, 39 section IV and 41 of the Law on National Health Institutes and of Articles 3 sections I, II and XIV, and 34 section I of the Organic Statute of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán and of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of the National Health Institutes.

I.2. That "THE INSTITUTE" conducts health research projects, pursuant to the provisions in Articles 3 section IX; 96; 100 section VI of the General Health Act; Articles 3, 113, 114, 115, 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research, as well as in the resolutions contained in the Internal Regulation of the Inter-institutional Health Research Commission and the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of National Health Institutes; using external funds provided by the Sponsors, through the celebration of Conciliation Agreements, whose aim does not correspond to the provision of independent services, to the extent that said funds or resources do not form part of the "INSTITUTE's" equity, but rather are managed to finance research projects or protocols.

I.3. That the external funding or resources that "THE INSTITUTE" shall receive from "THE SPONSOR" to conduct the Scientific Research "PROTOCOL" are not taxable and therefore are not subject to the payment of Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the Law on Value Added Tax.



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

[Handwritten signatures and initials]

[Handwritten mark]

I.4. Que la realización de “EL PROTOCOLO” de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo número ALN-TTR02-011, titulado titulado “*APOLLO-B: Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de Patisirán en pacientes con amiloidosis por transtiretina con miocardiopatía (ATTR amiloidosis con miocardiopatía)*”, en adelante “EL PROTOCOLO”, el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.

I.4. That the conduct of the Research “PROTOCOL” will be carried out in accordance with the provisions in the Protocol number ALN-TTR02-011, titled “*APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy)*”, hereinafter “THE PROTOCOL”, which describes its nature and scope and is added as reference.

I.5. Que el Doctor David Kershenobich Stalnikowitz, en su calidad de Director General de “EL INSTITUTO” cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación.

I.5. That Doctor David Kershenobich Stalnikowitz, acting as General Director of “THE INSTITUTE” has sufficient authority to enter into this Collaboration Agreement, in accordance with the provisions of Article 19, section I of the Law on National Health Institutes, 37, 38 and 39 of the Planning Act.

I.6. Que “EL INSTITUTO” tiene su domicilio en la Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México, con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

I.6. That “THE INSTITUTE” has its address at Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. [Código Postal (ZIP CODE)] 14080, in Mexico City, with Federal Tax Number INC710101 RH7, which is identified for all legal purposes of this Agreement.

I.7. Que “EL INSTITUTO” cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

I.7. That “THE INSTITUTE” has the infrastructure and highly trained Investigators to carry out the Research Protocol or Project, in accordance with the terms set forth below.

II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO.

II. THE SPONSOR, THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE, DECLARES:

II.1. Que su representada es una compañía constituida bajo las leyes de Delaware, que aparece en la Escritura número 040412529 con fecha de 08 de Mayo de 2003.

II.1. That your represented is a company incorporated under the laws of Delaware, which appears in Deed number 040412529 dated of May 08, 2003.

II.2. Que el objeto social de su representada es descubrimiento y desarrollo de fármacos, el cual

II.2. The purpose of the company it represents is to drug discovery and development, which is



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten initials/signature

Handwritten signatures and initials

tiene constancia en la escritura indicada, descrita en el inciso anterior.

II.3. Que Cheryll Small, en su calidad de Vicepresidente, cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

II.4. Que su representada tiene interés en celebrar con "EL INSTITUTO" el presente Convenio de Concertación con el objeto de encomendarle la realización de "EL PROTOCOLO" conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

Y para efectos de lo anterior, "EL PATROCINADOR" gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 193300410A0182/2020 de fecha 12 de Marzo de 2020, signada por Graciela Aguilar Gil Samaniego, Comisionado de Autorización Sanitaria; documento en el que se autoriza a "EL INSTITUTO" como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo denominado ALN-TTR02-011 de fecha 18 de Abril de 2019, versión en español.

II.5. Que "EL PATROCINADOR" el 11 de Marzo de 2019, formalizó un ADDENDUM DEL PROYECTO DE PUESTO EN MARCHA para el Convenio Master con PPD Investigator Services LLC, una sociedad de responsabilidad limitada de Delaware y su filial PPD México S.A. de C.V, con el objeto de que ésta última, en calidad de "CRO" monitoree y administre todo lo relativo al desarrollo del Protocolo de Investigación denominado "APOLLO-B: Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de Patisirán en pacientes con amiloidosis por transtiretina con miocardiopatía (ATTR amiloidosis con miocardiopatía)" número ALN-TTR02-011.

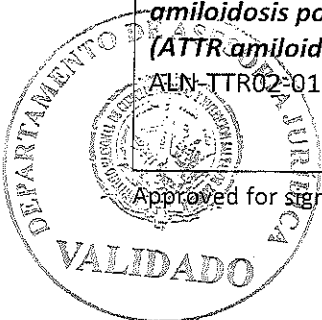
recorded in the deed indicated, described in the previous paragraph.

II.3. That the C. Cheryll Small in his capacity of Vice President, has sufficient powers to enter into this Agreement, which have not been revoked, limited or restricted to date.

II.4. That its principal is interested in entering into this Collaboration Agreement with "THE INSTITUTE" to entrust it with the conduct of "THE PROTOCOL" in accordance with the corresponding project, in accordance with the terms set forth below.

And for the above purposes, "THE SPONSOR" managed before the Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) the request to conduct this protocol, authorized under number 193300410A0182/2020 dated March 12th 2020, signed by Graciela Aguilar Gil Samaniego, Health Authorization Commissioner; document which authorizes "THE INSTITUTE" as Participating Site for the execution of the Protocol entitled ALN-TTR02-011 dated 18 April 2019, version in Spanish.

II.5. That "THE SPONSOR" on 11 day of March, 2019, executed a START-UP PROJECT ADDENDUM to Master Services Agreement with PPD Investigator Services LLC, a Delaware limited liability company and its subsidiary PPD Mexico S.A. de C.V. with the intent that the latter, acting as "CRO" (CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION) monitors and administers everything related to the development of the Research Protocol titled "APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy)" number ALN-TTR02-011.



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signatures and initials on the right margin.

"LA CRO" interviene con las facultades que se le confiere en el documento que se anexa al presente Instrumento como **Anexo E**.

"THE CRO" acts with the powers conferred in the document attached hereto as **Annex E**.

II.6 Que el domicilio de su representada se encuentra ubicado en 300 Third Street, Cambridge, MA 02142 mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

II.6 That the address of its principal is 300 Third Street, Cambridge, MA 02142 same that indicates for all legal effects of the Agreement.

II.7. Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a "EL INSTITUTO" para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

II.7. That its principal is fully aware that the funds or resources that he/she will contribute to "THE INSTITUTE" for carrying out the Research Project or Protocol are not taxable and therefore are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Law on Value Added Tax.

III DECLARA "LA CRO" POR CONDUCTO DE SU APODERADO

III "THE CRO", THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE DECLARES

III.1 Que su representada es una sociedad constituida según las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la escritura pública número Setenta y cinco mil trescientos noventa y nueve (75,399) de fecha 23 de diciembre de 1998 otorgada ante la fe del Licenciado Cecilio Gómez Márquez notario público número 151 de la Ciudad de México cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio del Distrito Federal (actualmente Ciudad de Mexico) bajo el siguiente número de folio 247512.

III.1 That its represented is a company incorporated under the laws of the Mexican Republic certified through Public Document number seventy-five thousand three hundred and ninety-nine (75,399) dated December 23rd, 1998, granted before Mr. Cecilio Gómez Márquez Notary Public number 151, of Mexico City, whose first deed was appropriately registered in the Public Registry of Property and Commerce of the Federal District (nowadays Mexico City) under folio number 247512.

III.2 Que el objeto social de "LA CRO" es el proveer servicios (Fabricar, comprar, vender o comercializar en general con toda clase de productos farmacéuticos, drogas, productos químicos y preparaciones patentadas, instrumentos quirúrgicos, médicos y dentales, así como sus partes, productos biológicos, nutritivos) a "EL PATROCINADOR" mediante un Convenio por separado entre "LA CRO" y "EL PATROCINADOR" que incluyen el monitoreo de PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN, así como proporcionar pagos y servicios para investigación

III.2 That "THE CRO" has its purpose to provide contract organization services (Manufacture, buy, sell or commercialize in general with all kinds of pharmaceutical products, drugs, chemical products and patented preparations, surgical, medical and dental instruments, as well as their parts, biological and nutritional products) to "THE SPONSOR" through a separate agreement between "THE CRO" and "THE SPONSOR" which include monitoring of RESEARCH PROJECTS; as well as providing payments and services for clinical research and its tax ID is PME991004EV7.

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



Handwritten signature/initials

Handwritten notes and signatures on the right margin.

clínica y que su registro de contribuyentes es PME991004EV7.

IV. DECLARA “LA INVESTIGADORA”, POR SU PROPIO DERECHO.

IV.1. Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio.

IV.2. Que actualmente ejerce la profesión de médico, en la especialidad de Neurología y que actualmente se encuentra adscrito al Departamento de Neurología y Psiquiatría “**EL INSTITUTO**”, por lo cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

IV.3. Que conoce el contenido de “**EL PROTOCOLO**” así como de todas y cada una de las disposiciones éticas y normativas a las que tendrá que ajustarse para el desarrollo de ese protocolo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones ni a las Políticas y Lineamientos que rigen en “**EL INSTITUTO**” para tales efectos.

V. DECLARAN “AMBAS PARTES”

V.1. Que han negociado de buena fe los términos y condiciones del presente Convenio, a través de sus representantes debidamente acreditados, y que tienen pleno conocimiento de sus implicaciones jurídicas.

VI. DEFINICIONES:

VI.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Es el instrumento que se celebra entre “**EL INSTITUTO**” y “**EL PATROCINADOR**”, de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º

IV. “THE INVESTIGATOR,” ON HER OWN BEHALF, DECLARES THE FOLLOWING:

IV.1. That she is an individual with the knowledge, abilities and skills to enter into this Agreement.

IV.2. That he/she currently practices the medical profession, in the specialty of Neurology, and currently works for the Department of Neurology and Psychiatry “**THE INSTITUTE**”, and has the necessary knowledge to conduct the Research Project or Protocol, in the terms outlined below.

IV.3. That he/she knows the contents of “**THE PROTOCOL**” as well as any and all ethical and regulatory provisions which he/she must comply with for the development of this protocol, and agrees not to perform activities contrary to these provisions or the governing Policies and Guidelines in “**THE INSTITUTE**” for such effects.

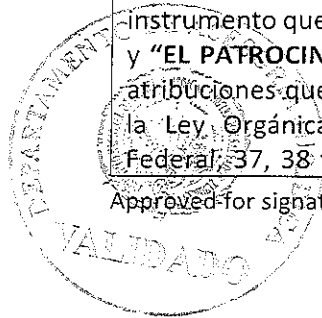
V. “BOTH PARTIES” HEREBY DECLARE THE FOLLOWING

V.1. That they have negotiated in good faith the terms and conditions of this Agreement through their duly authorized representatives, with full knowledge of its legal implications.

VI. DEFINITIONS:

VI.1. COLLABORATION AGREEMENT: Means the instrument signed between “**THE INSTITUTE**” and “**THE SPONSOR**”, in accordance with the powers vested in them by Articles 9 of the Organic Law on Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3 section XI, 96, 100 section V1

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



[Handwritten signatures and initials]

fracción IX, 96, 100 fracción V1 de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con las atribuciones conferidas a "EL INSTITUTO" por los artículos 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 9º fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3º fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

VI.2. INSTITUTO: Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

VI.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

VI.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (COFEPRIS) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

VI.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.

VI.6. PATROCINADOR: Será la persona física o moral con la que se celebre el presente Convenio

of the General Health Act; 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research and with the powers vested in "THE INSTITUTE" by Articles 1 and 9 of the Organic Law on Federal Public Administration; 5; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV; V, VI, VII and IX; 9 section V; 37; 38; 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 and 45 of the Law on National Health Institutes; Articles 3 sections I, II, XIV and 34 section I of the Organic Law of the Institute and the provisions contained in the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of the National Health Institutes.

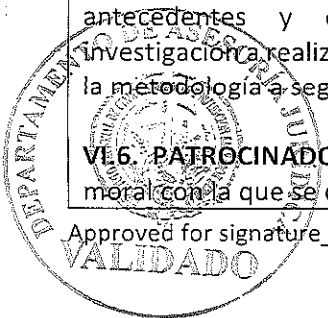
VI.2. INSTITUTE: Means the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

VI.3. GUIDELINES: The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources intended for Financing Research Projects at the Institutos Nacionales de Salud, valid from November 25, 2010.

VI.4. COFEPRIS OPINION [Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk)] OPINION: The previous opinion issued by the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, of the Department of Health (COFEPRIS) at the beginning of the validity of the Agreement, through its Health Authorization Commission, based on Articles 14 sections VI; VII; VIII; 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research.

VI.5. RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL: Document specifying the background and objectives of the study or research to be conducted, clearly describing the methodology to be used.

VI.6. SPONSOR: Refers to an individual or a company with which this Agreement is signed to



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

[Handwritten signature]

[Handwritten notes and signatures on the right margin]

que proporcione a "EL INSTITUTO" los recursos para la realización del "EL PROTOCOLO".

VI.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará "EL PATROCINADOR" al "EL INSTITUTO" para la realización de "EL PROTOCOLO", los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de "EL INSTITUTO", mismos que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

VI.8. LA INVESTIGADORA: Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de "EL PROTOCOLO".

VI.9. PERSONAL DEL INSTITUTO: Será el personal médico y clínico de apoyo, que "EL INSTITUTO" asignará para que se lleve a cabo "EL PROTOCOLO".

VI.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta "EL PROTOCOLO", incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el mismo Proyecto o Protocolo de Investigación.

VI.11. PERSONAS PARTICIPANTES: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.

VI.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", que deberá obtener "LA INVESTIGADORA" o la persona que designe "EL INSTITUTO" para tal efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial,

provide "THE INSTITUTE" with the resources to conduct the "PROTOCOL".

VI.7. RESOURCES: Mean the contributions that "THE SPONSOR" will give to "THE INSTITUTE" to carry out "THE PROTOCOL"; they are considered external funds and not assets of "THE INSTITUTE"; they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the Law on Value Added Tax.

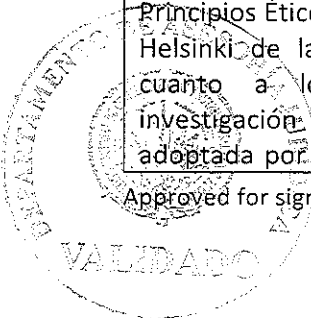
VI.8. THE INVESTIGATOR: Means the professional who will be in charge of carrying out and supervising "THE PROTOCOL".

VI.9. INSTITUTE STAFF: Means medical and clinical support staff that "THE INSTITUTE" will assign to carry out "THE PROTOCOL".

VI.10. FACILITIES: Means the place where "THE PROTOCOL" is carried out or executed, including, if necessary, the facilities, equipment and supplies, in compliance with what is established in the Research Project or Protocol.

VI.11. PARTICIPATING PEOPLE: Means a healthy or sick individual, selected as a research subject in the Project or Protocol, in accordance with the screening criteria set forth in the protocol or project.

VI.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPATING PEOPLE: Means the written consent of "THE PARTICIPATING PEOPLE" in "THE PROTOCOL", to be obtained by "THE INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE" for that purpose, in accordance with the provisions of Official Mexican Regulation NOM-004-SSA3-2012, the Medical Record and the Ethical Principles agreed upon in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association regarding ethical principles for medical research in human subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, held in



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signatures and initials on the right margin, including a large signature and the letter 'S' at the bottom.

celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

Helsinki, Finland in June 1964, and amended in the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975. The 35th World Medical Assembly, held in Venice, Italy, in October 1983. The 41st World Medical Assembly, held in Hong Kong, in September 1989. The 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996 and the 52nd General Assembly, held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Classification Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA), Washington in 2002; Classification Note added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

VI.13. RECURSOS A LAS PERSONAS PARTICIPANTES: Serán los recursos aportados por “EL PATROCINADOR” para sufragar los gastos de de “LAS PERSONAS PARTICIPANTES”, en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se requiera.

VI.13. RESOURCES TO THE PARTICIPATING PEOPLE: Means the resources provided by “THE SPONSOR” to cover the costs of “THE PARTICIPATING PEOPLE” in each Research Project or Protocol, when required.

VI.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar “EL PROTOCOLO”, conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

VI.14. RESEARCH COMMITTEES: Means those in charge of approving and supervising “THE PROTOCOL”, in accordance with the Guidelines of the International Council for Harmonization (ICH) of Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act on the subject of Health Research.

VI.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar “EL PROTOCOLO”, los cuales, serán proporcionados por “EL PATROCINADOR”, conforme a los límites y pautas establecidas en “EL PROTOCOLO”.

VI.15. MEDICATION AND SUPPLIES: Means the drugs, materials and equipment that will be required to carry out “THE PROTOCOL”, which will be provided by “THE SPONSOR”, in accordance with the limits and guidelines established in “THE PROTOCOL”.

VI.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL: Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de “EL PROTOCOLO” y que se generen como resultado de la ejecución del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación, hasta que los mismos hayan sido publicados por “EL INSTITUTO”.

VI.16. CONFIDENTIAL INFORMATION: Means all forms, reports, contents and information of “THE PROTOCOL” that are generated as a result of conducting the protocol, in accordance with this Collaboration Agreement, until they have been published by the “THE INSTITUTE”.



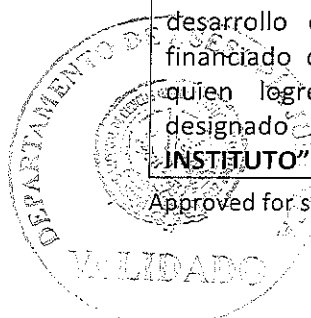
Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

[Handwritten signature]

[Handwritten marks and scribbles on the right margin]

<p>VI.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene "LA INVESTIGADORA" responsable para publicar los resultados de "EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" a la comunidad científica, de conformidad con lo previsto en el artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, considerando que la primera publicación ya ha sido realizada por "EL PATROCINADOR", ya que este es un estudio multicéntrico.</p>	<p>VI.17. PUBLICATION OF THE RESULTS OF THE RESEARCH PROTOCOL: It will be the right of "THE INVESTIGATOR" in charge to publish the results of "THE RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL" to the scientific community, in accordance with the provisions of article 120 of Regulation of the General Health Act on the subject of Health Research, considering the first publication has been already done by "THE SPONSOR", as this is a multicenter Study.</p>
<p>VI.18. CONACYT: Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.</p>	<p>VI.18. CONACYT: National Science and Technology Council [Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología]</p>
<p>VI.19. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: Es aquella con la que se relaciona con el estudio en seres humanos, la cual debe concordar con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentos de laboratorio y en animales, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.</p>	<p>VI.19. BIOMEDICAL RESEARCH: Means research related to the study in human subjects, which must be in accordance with the generally accepted scientific principles and should be based on laboratory and animal experiments, as well as in-depth knowledge of the relevant scientific literature.</p>
<p>VI.20. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y a la producción de insumos para la salud.</p>	<p>VI.20. HEALTH RESEARCH: Includes the development of actions that contribute to the knowledge of the biological and psychological processes in humans; knowledge of the links between the causes of disease, medical practice and social structure; prevention and control of health problems; knowledge and assessment of the harmful effects of the environment on health; the study of the techniques and methods that are recommended or employed for the provision of health services, and the production of health supplies.</p>
<p>VI.21. SECRETARÍA: A la Secretaría de Salud.</p>	<p>VI.21. MINISTRY: The Ministry of Health.</p>
<p>VI.22. RESPONSABLE DEL PROYECTO: es "LA INVESTIGADORA" que dirige y coordina el desarrollo del proyecto hasta su conclusión, financiado con recursos de terceros, así como quien logre obtener los recursos o fuera designado por el Director General de "EL INSTITUTO".</p>	<p>VI.22. THE PERSON IN-CHARGE OF THE PROJECT: is "THE INVESTIGATOR", who manages and coordinates the project until its completion, financed with third-party resources, as well as anyone who can obtain the resources or anyone who is designated by the General Director of "THE INSTITUTE".</p>

Handwritten signatures and initials on the right margin of the page.



VI.23. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales de **"EL INSTITUTO"**, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

VI.24. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.

VI.25. ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO/OIC): Aquella persona física o moral contratada por un patrocinador, a la cual se le transfiere mediante un contrato, una o más de las actividades respecto a las investigaciones en salud que se patrocina en el país. La responsabilidad de todas las actividades permanece con **"EL PATROCINADOR"**.

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 el presente Convenio de Concertación, de conformidad con las siguientes:

CLÁUSULAS

PRIMERA. OBJETO: En virtud de que **"LAS PARTES"** han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el cual se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo A**, **"EL INSTITUTO"** se compromete a llevar a cabo el desarrollo del Protocolo de Investigación científica denominado **"APOLLO-B: Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para**

VI.23. RESEARCH PROJECT: Articulated development, with scientific methodology and protocol authorized by the Internal Research and Ethics Commissions and, if necessary, Biosafety and Animal Research Commissions of the **"INSTITUTE"**, whose purpose is to advance scientific knowledge about health or the illness and its probable application in healthcare; includes research in applied health, basic health research, biomedical research and health research.

VI.24. RESEARCH SUPPORT: All administrative and operational activities related to a research project.

VI.25. CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION (CRO): An individual or entity contracted by a sponsor, to whom one or more activities regarding the health research sponsored in the country is/are assigned through a contract The responsibility of all activities remains with **"THE SPONSOR"**.

That the appearing **"PARTIES"** reciprocally recognize the capacity by which they are legally bound under the terms of this agreement, and therefore proceed to sign this Collaboration Agreement, in accordance with the following:

CLAUSES

FIRST. PURPOSE: Given that **"THE PARTIES"** have obtained the prior decision from the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), which is attached to this Collaboration Agreement as **Annex A**, **"THE INSTITUTE"** agrees to conduct the development of the Scientific Research Protocol entitled **"APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in**



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

[Handwritten signature]

[Handwritten signatures and initials on the right margin]

evaluar la eficacia y seguridad de Patisirán en pacientes con amiloidosis por transtiretina con miocardiopatía (ATTR amiloidosis con miocardiopatía) con número de Protocolo: **ALN-TTR02-011** y Ref. **3065**, en materia de salud, que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en **"EL PROTOCOLO"**, mediante los recursos que le proporcione **"EL PATROCINADOR"**, los que en ningún caso formaran parte del patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.

SEGUNDA: "LAS PARTES" acuerdan que se llevará a cabo **"EL PROTOCOLO"** conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para **"EL PROTOCOLO"**.

"LAS PARTES" acuerdan que **"EL PROTOCOLO"** será conducido de acuerdo con toda la legislación vigente y aplicable, incluyendo Leyes, Reglamentos, Normas Oficiales Mexicanas, así como cualquier otro criterio o disposición que establezcan las autoridades mexicanas competentes involucradas en la conducción del Estudio, así como las regulaciones y guías internacionales relevantes, tales como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, las leyes y regulaciones aplicables sobre la implementación de las buenas prácticas clínicas en la conducción de estudios clínicos de productos medicinales para uso humano, las guías y normas sobre las buenas prácticas clínicas (por ejemplo, las reglas del Consejo Internacional sobre Armonización [ICH]) y todas las directrices y regulaciones nacionales e internacionales en la materia.

Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy) with Protocol number: **ALN-TTR02-011** and Ref: **3065** in the field of health, designed to contribute to the advancement of scientific knowledge, as well as to the satisfaction of the health needs of the country, through scientific and technological development, in biomedical, clinical, sociomedical and epidemiological areas, pursuant to what is established strictly in **"THE PROTOCOL"**, using resources provided by **"THE SPONSOR"**, which in no event will become part of the assets of **"THE INSTITUTE"**, and will only be under its management for the purpose agreed upon, under the terms specified below.

SECOND: "THE PARTIES" agree that **"THE PROTOCOL"** will be carried out in accordance with the Guidelines of Good Clinical Practice of the International Council for Harmonization (ICH) and the provisions of the General Health Act on the subject of Clinical Research and all current laws on National and International Entities that may apply to **"THE PROTOCOL"**.

"THE PARTIES" agree that **"THE PROTOCOL"** will be conducted according to all applicable and current legislation, including Laws, Regulations, Official Mexican Standards, as well as any other criterion or provision issued by competent Mexican authorities involved in the conduct of the Study, as well as relevant regulations and international guidelines, such as the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, applicable laws and regulations on the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical studies of medicinal products for human use, the guidelines and standards on good clinical practice (e.g., the rules of the International Council for Harmonization [ICH]) and all related guidelines and national and international regulations.

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



Handwritten signatures and initials on the right margin.

Cualquier modificación a “EL PROTOCOLO” que proponga alguna de “LAS PARTES”, deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas, y contar con la autorización de los respectivos Comités y de COFEPRIS, si así se requiere, en caso contrario, la modificación no será procedente.

TERCERA. MONTO DE LA APORTACIÓN: “EL PATROCINADOR” entregará a “EL INSTITUTO” los recursos para llevar a cabo “EL PROTOCOLO”, conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de recursos estipulados en el Anexo C, que forma parte integrante del presente Convenio.

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio de “EL INSTITUTO”, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los recursos que “EL PATROCINADOR” entregue a “EL INSTITUTO” para llevar a cabo “EL PROTOCOLO”.

El Anexo C del presente convenio, especificará las aportaciones que “EL PATROCINADOR” o la persona que esta designe pagarán por el Estudio clínico, el momento de tales aportaciones y el destinatario. Dichas aportaciones representarán el valor justo de mercado de los costos cubiertos asociados con el Estudio clínico y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.

Las aportaciones deberán contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:

- 1) Gastos indirectos
- 2) Porcentaje a favor de “EL INSTITUTO”
- 3) Gastos de carácter urgente
- 4) Gastos de operación
- 5) Adquisiciones de insumos y equipos (en caso de ser aplicables)

Any amendment to “THE PROTOCOL” proposed by any of “THE PARTIES”, shall be in writing and accepted by them, and shall require the authorization of the respective Committees and COFEPRIS, if required, otherwise, the amendment will not apply.

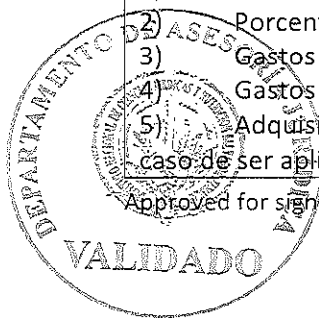
THIRD. AMOUNT OF THE CONTRIBUTION: “THE SPONSOR” will provide “THE INSTITUTE” with the resources to carry out “THE PROTOCOL” in accordance with the amounts and time periods established for the use of resources set forth in Annex C, which is an integral part of this Agreement.

These resources are considered external funds and not Assets of “THE INSTITUTE”, therefore they are not taxable and not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the Law on Value Added Tax; therefore, this Agreement will serve as the most ample receipt allowed by law, corresponding to all resources that “THE SPONSOR” provides to “THE INSTITUTE” to carry out “THE PROTOCOL”.

Annex C to his agreement will specify the contributions to be paid by “THE SPONSOR” or its designee for the Clinical Study, the time for such contributions and the recipient. Such contributions represent the fair market value of covered costs associated with the Clinical Study and do not take into account the volume or value of any recommendation or business.

The contributions should take into account, as a minimum, the following items:

- 1) Indirect expenses
- 2) Percentage in favor of “THE INSTITUTE”
- 3) Urgent expenses
- 4) Operating expenses
- 5) Purchasing of supplies and equipment (if applicable)



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

[Handwritten signature]

[Handwritten initials/signature]

<p>6) Gastos de inversión (en caso de ser aplicables)</p> <p>7) Apoyos económicos al personal participante en el proyecto de investigación</p> <p>8) Contratación de colaboradores (en caso de ser aplicables)</p> <p>"LAS PARTES" acuerdan que las aportaciones que debe cubrir "EL PATROCINADOR" a "EL INSTITUTO" por el desarrollo de "EL PROTOCOLO", se deberán efectuar mediante transferencia bancaria a la siguiente cuenta:</p> <p>NOMBRE DE LA CUENTA: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN CTA CONCENTRADORA ÚNICA PROY. INV.</p> <p>Banco: HSBC México S.A.</p> <p>Sucursal: 29 Huipulco</p> <p>N° de cuenta: 04064773096</p> <p>Clave Bancaria estandarizada: 021180040647730964</p> <p>Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable): BIMEMXMM</p> <p>Al realizar la transferencia "EL PATROCINADOR" se compromete a:</p> <p>a) Indicar el número de Convenio o número de factura (en caso de haberla solicitado por anticipado)</p> <p>b) Enviar el comprobante por correo electrónico a "LA INVESTIGADORA" principal y al siguiente contacto financiero en "EL INSTITUTO": teresa.ramirez@incmnsz.mx</p> <p>c) Indicar nombre, correo y teléfono de la persona a la que se le enviará los archivos del complemento de pago, una vez recibido el mismo. Dicha información deberá ser enviada al siguiente correo electrónico: LOURDES.MARTINEZ@incmnsz.mx.</p> <p>CUARTA. VIGENCIA: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR" que la vigencia del convenio será de (4) cuatro años contados a partir de la fecha de su firma, misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre "LAS PARTES", mediante Convenio Modificadorio,</p>	<p>6) Investment expenses (if applicable)</p> <p>7) Financial compensation for the staff participating in the research project</p> <p>8) Recruitment of collaborators (if applicable)</p> <p>"THE PARTIES" agree that the contributions that "THE SPONSOR" must cover to "THE INSTITUTE" for the development of "THE PROTOCOL", must be made by bank transfer to the following account:</p> <p>ACCOUNT NAME: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN CTA CONCENTRADORA ÚNICA PROY. INV.</p> <p>Bank: HSBC México S.A.</p> <p>Bank Branch: 29 Huipulco</p> <p>N° de cuenta: 04064773096</p> <p>Standardized Bank Key: 021180040647730964</p> <p>Swift for foreign operations (if applicable): BIMEMXMM</p> <p>When making the transfer "THE SPONSOR" undertakes to:</p> <p>a) Indicate the agreement number or invoice number (if requested in advance)</p> <p>b) Send the voucher by email to the principal "INVESTIGATOR" and the following financial contact at "THE INSTITUTE": teresa.ramirez@incmnsz.mx</p> <p>c) Indicate the name, email and telephone number of the person to whom the payment supplement files will be sent, once they have received it. This information should be sent to the following email: LOURDES.MARTINEZ@incmnsz.mx.</p> <p>FOURTH. TERM : "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" the term of the Agreement will be (4) four years counted from the date of its signature, which may be extended by common agreement between "THE PARTIES", by means of a Modifying Agreement, as long as the need for</p>
--	---

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



[Handwritten signatures and initials]

siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación, con, por lo menos, (60) sesenta días naturales de anticipación.

QUINTA. CIERRE ADMINISTRATIVO Y FINANCIERO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

El cierre del proyecto podrá realizarse posterior a la fecha de terminación de vigencia del presente convenio, derivado de las últimas revisiones, conciliaciones y ajustes que deba realizar "EL PATROCINADOR" en conjunto con "EL INVESTIGADOR" para emitir los pagos finales a favor de "EL INSTITUTO" acorde a lo pactado en este acto consensual, en cualquier caso, deberá presentarse la factura correspondiente dentro de los sesenta (60) días posteriores a la terminación o vencimiento de "EL PROTOCOLO" para efectuar su correcto cobro.

SEXTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":

1. "EL PATROCINADOR" aportará a "EL INSTITUTO", de acuerdo a los montos y plazos convenidos, en el Anexo C, los recursos de producto en investigación y otros que considere necesarios en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que "EL PROTOCOLO" no se suspenda.

a). En el supuesto de que se suspenda "EL PROTOCOLO" porque "EL PATROCINADOR" de los recursos no los suministre y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación del Instituto como prioritario o de alto impacto social y/o económico, podrá continuar siendo financiado con cualquier otra de las fuentes de financiamiento señaladas en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, esto de conformidad con el numeral 4 inciso i) de los Lineamientos para la Administración de Recursos de terceros destinados a financiar proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuación que se hará sin fines de lucro y únicamente atendiendo al beneficio social que su

its extension is notified in writing, with at least (60) sixty calendar days in advance.

FIFTH. ADMINISTRATIVE AND FINANCIAL CLOSURE OF THE RESEARCH PROJECT :

The closure of the " THE PROTOCOL" project may be carried out after the expiration date of this Agreement, derived from the latest reviews, reconciliations and adjustments that must be made by "THE SPONSOR" in conjunction with "THE INVESTIGATOR" to issue final payments in favor of "THE INSTITUTE" in accordance within was agreed in this consensual act, but in any event a final invoice must be submitted within sixty (60) days of the termination or expiration of "THE PROTOCOL" to do the corrected collection.

SIXTH. OBLIGATIONS OF "THE SPONSOR":

1. "THE SPONSOR" will provide to "THE INSTITUTE", based on amounts and terms agreed upon in Annex C, the investigational product and other that it deems necessary resources in sufficient quantity to carry out and complete the corresponding research project so that "THE PROTOCOL" is not suspended.

a). If "THE PROTOCOL" is suspended because "THE SPONSOR" does not provide the resources and the research project is considered by the Internal Research Committee of the Institute as priority or with high social and/or economic impact, may continue to be funded with any other funding sources noted in article 39 of the National Health Institutes Law, in accordance with section 4 subsection i) of the Guidelines for the Administration of Third Party Resources assigned to fund Research projects at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, which shall be conducted on a not-for-profit basis and only for social benefit, and always in compliance with the applicable laws and regulations, including those related to Industrial and Intellectual Property.



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten mark

desarrollo implique, y siempre en apego a las Leyes y normas aplicables, entre ellas las relacionadas a Propiedad Industrial e Intelectual.

b). Cuando **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** continúe su desarrollo en un Instituto Nacional de Salud, distinto al que originalmente se le designó, los recursos se transferirán al Instituto Nacional de Salud que tome el proyecto de investigación a su cargo, en los términos del artículo 41 fracción IX de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.

c). Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, **EL RESPONSABLE DEL PROYECTO** y **"EL PATROCINADOR"** de los recursos, se regirán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México.

2. Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán en forma mensual, para lo cual se contratarán colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales por honorarios asimilados a salarios, debiendo establecerse en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.

3. Reconocer que los bienes adquiridos por **"EL INSTITUTO"** con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.

4. En el caso de que al término de **"EL PROTOCOLO"** exista algún remanente, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento de adscripción de **"LA INVESTIGADORA"**, lugar donde se realizó la investigación.

5. **"EL PATROCINADOR"** se obliga a llevar a cabo el Plan de Monitoreo de **"EL PROTOCOLO"** con la finalidad de verificar su cumplimiento, bajo

b). When the conduct of **"THE RESEARCH PROJECT"** is continued at a National Health Institute other than that originally designated, the resources will be transferred to the National Health Institute that takes over responsibility of the research project under the terms of Article 41 section IX of the Law on National Health Institutes.

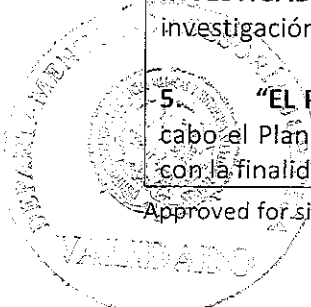
c). When research projects financed with third-party resources are carried out, **THE PERSON IN CHARGE OF THE PROJECT** and **"THE SPONSOR"** providing the resources shall be governed by the provisions of the applicable regulations and legal resolutions on the subject of copyright and industrial property rights in force in Mexico.

2. The temporary economic support for research support staff will be paid monthly, thus employees will be hired under the professional service regime for salary-related fees, and the corresponding Agreement shall state the purpose to be developed and the reports to be submitted in connection with its achievement.

3. Recognizing that the goods acquired by **"THE INSTITUTE"** with third-party resources will be part of the assets of **"THE INSTITUTE"**, the goods must be properly inventoried and protected in accordance with the applicable laws and regulations.

4. If, upon completion of **"THE PROTOCOL"**, there is any excess, it will be made a part of the support fund of the affiliated Department of **"THE INVESTIGATOR"**, where the research is conducted.

5. **"THE SPONSOR"** undertakes to conduct the Monitoring Plan of **"THE PROTOCOL"** intended to verify compliance, under the



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signatures and initials on the right margin of the page.

el entendido de que dicha obligación es independiente a la de supervisión de "LA INVESTIGADORA".

SÉPTIMA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: "EL INSTITUTO" se compromete a que los proyectos de investigación y actividades docentes relacionadas con "EL PROTOCOLO", financiados con recursos de terceros, se sujetaran a lo siguiente:

a). Deberán ser autorizados por el Director General de "EL INSTITUTO", previo dictamen favorable de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de ser aplicable por la naturaleza de "EL PROTOCOLO".

b). "EL INSTITUTO", a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, dos veces al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo de los proyectos de investigación, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del proyecto, centro de adscripción, investigadores participantes, línea de investigación, fecha programada de inicio y término, financiamiento interno y externo, avance al primero y segundo semestre, objetivos, detalles del avance en el período de informe y observaciones.

c). La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada de los proyectos de investigación de "EL INSTITUTO", a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que reciba el funcionario de esta Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.

d). El desarrollo de los proyectos de investigación, será evaluado por el Comité Interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados a la investigación y/o por la Comisión Interna de Investigación en cualquier tiempo y el Director General de "EL INSTITUTO" informará de los resultados a la Junta de Gobierno.

understanding that such obligation is independent from the supervision of "THE INVESTIGATOR".

SEVENTH. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE: "THE INSTITUTE" agrees to ensure that the research projects and teaching activities related to "THE PROTOCOL", financed by third-party resources, comply with the following:

a). They must be authorized by the General Director of "THE INSTITUTE", with favorable opinion of the applicable Internal Research Committees and the COFEPRIS, if applicable due to the nature of "THE PROTOCOL".

b). "THE INSTITUTE", through its General Director, shall report the progress in the conduct of research projects during the agreed upon time to the Governing Body, twice a year, via the institutional file. The report should include the title of the project, affiliated site, participating investigators, line of research, scheduled start and end dates, internal and external financing, progress in the first and second semesters, the objectives, details on the progress during the reporting period and observations.

c). The Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad [Coordinating Commission for National Health Institutes and Highly Specialized Hospitals], will be notified of the "INSTITUTE's" research projects through the Governing Body's file received by the officer of this Office, as its Secretary.

d). The conduct of research projects will be evaluated by the Internal Committee in charge of monitoring the use of resources intended for research and/or by the Internal Research Committee at any time and the General Director of "THE INSTITUTE" will report the results to the Governing Body.

e). La investigación para la salud, incluida la del presente convenio, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales, en estricto apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas Oficiales Mexicanas, en particular, la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, y demás disposiciones aplicables.

En materia de investigación biomédica, "EL INSTITUTO" se sujetará a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

f). Los investigadores podrán presentar los proyectos de investigación ante las Comisiones descritas en el inciso a) del presente numeral en cualquier tiempo, para efectos de que rindan el dictamen respectivo.

OCTAVA. IMPUESTOS: Los Recursos que "EL PATROCINADOR" entregará a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", se consideran fondos externos y no del Patrimonio del Instituto, el cual únicamente los administra, por lo que no son gravables y por lo mismo no

e). The health research included in this agreement will be conducted according to the general guidelines, strictly adhering to the General Health Act, the Regulation of the General Health Act on the subject of Health Research, and the Official Mexican Regulations, particularly NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for the execution of health research projects in humans, and other applicable provisions.

In the field of biomedical research, "THE INSTITUTE" is subject to the Declaration of Helsinki of the World Medical Association regarding the ethical Principles for human medical research, adopted by the 18th World Medical Assembly, held in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29th World Medical Assembly, held in Tokyo, Japan in October 1975. The 35th World Medical Assembly, held in Venice, Italy, in October 1983. The 41st World Medical Assembly, held in Hong Kong, in September 1989. The 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996 and the 52nd General Assembly, held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Classification Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA), Washington 2002; Classification Note added by the AAM General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

f). The Investigators may submit research projects to the Commissions described in paragraph a) of this numeral at any time, so that the Committees may issue a relevant opinion.

EIGHTH. TAXES: The resources that "THE SPONSOR" will give to "THE INSTITUTE" to carry out "THE PROTOCOL" are considered external funds and not assets of the Institute, which only manages them and therefore they are not taxable and therefore are not subject to Value Added Tax,

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



Handwritten signatures and initials on the right margin of the page.

constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

En tal virtud, "LAS PARTES" están de acuerdo en que para efectos de que "EL PATROCINADOR" pueda acreditar la aportación de los Recursos a "EL PROTOCOLO", el presente Convenio servirá de recibo más amplio que en derecho corresponda, para todos los efectos legales a que haya lugar.

NOVENA. DEL PROTOCOLO: "EL INSTITUTO" conviene con el "EL PATROCINADOR" que "EL PROTOCOLO" mediante el cual se desarrollarán los procedimientos establecidos en la investigación, se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo B**, pasando a formar parte integrante del presente Convenio.

"LA INVESTIGADORA" llevará a cabo el Estudio clínico estrictamente de acuerdo con "EL PROTOCOLO" aprobado por "EL PATROCINADOR", por los Comités Correspondientes y por "COFEPRIS", con el Formulario de consentimiento informado que corresponda, con los alcances pactados en el presente Convenio y las instrucciones de "EL PATROCINADOR".

"LA INVESTIGADORA" garantizará que todas "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" inscritas en el Estudio clínico sean informados, de conformidad con lo establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el Estudio clínico, y que hayan dado su consentimiento informado por escrito usando el Formulario de consentimiento informado.

"LAS PARTES" convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre "EL PROTOCOLO" y el presente Convenio de Concertación, "EL PROTOCOLO" prevalecerá con respecto a los procedimientos o metodología para la realización de "EL PROTOCOLO" cuestiones de ciencia, práctica médica y seguridad de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES".

in accordance with Article 15, Section XV of the Law on Value Added Tax.

Therefore, "THE PARTIES" agree that, so that "THE SPONSOR" may credit the contribution of the Resources to "THE PROTOCOL", this Agreement will serve as the amplest receipt allowed by law for all necessary legal purposes.

NINETH. ON THE PROTOCOL: "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" that "THE PROTOCOL" through which the procedures established in the study will be carried out, is attached to this Collaboration Agreement as **Annex B**, which is made a part of this Agreement.

"THE INVESTIGATOR" will conduct the Clinical Trial in strict accordance with "THE PROTOCOL" approved by "THE SPONSOR", by the corresponding Committees and by "COFEPRIS", with the applicable Informed Consent Form, with the powers agreed in this Agreement and the instructions of "THE SPONSOR".

"THE INVESTIGATOR" will ensure that all "PARTICIPATING PEOPLE" enrolled in the Clinical Trial are informed, in accordance with the ICH/GCP, of all relevant aspects of their participation in the Clinical Trial, and that they have given their written informed consent using the Informed Consent Form.

"THE PARTIES" agree that in the event of any difference or conflict between "THE PROTOCOL" and this Collaboration Agreement, "THE PROTOCOL" will prevail with respect to the procedures or methodology for the conduct of "THE PROTOCOL" related to science, medical practice and safety of "THE PARTICIPATING PEOPLE". In all other matters, what has been



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signature/initials

Handwritten notes and signatures on the right margin.

En todos los demás asuntos prevalecerá lo acordado en este Convenio de Concertación.

DÉCIMA. DE LA INVESTIGADORA: "LA INVESTIGADORA" se obliga a llevar a cabo "EL PROTOCOLO" y podrá recibir apoyos económicos en términos del Capítulo III, Numeral 10, Apartado A, Fracción I, de los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.

DÉCIMA PRIMERA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar "EL PROTOCOLO", autorización que se adjunta al presente como **Anexo D.**

DÉCIMA SEGUNDA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INSTITUTO" se compromete a que durante la realización de "EL PROTOCOLO", se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes, mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la "Conferencia Internacional de Armonización (ICH)" de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.

DÉCIMA TERCERA. RECLUTAMIENTO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES. Una vez que inicie la vigencia del Convenio, y todas las aprobaciones necesarias hayan sido obtenidas por los Comités de Ética, así como cualquier otra autoridad que corresponda, "EL INSTITUTO" comenzará el reclutamiento de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES", conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

DÉCIMA CUARTA. CONSENTIMIENTO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico de "EL PROTOCOLO", "LA INVESTIGADORA" o la persona que designe "EL INSTITUTO", deberá obtener por escrito el consentimiento de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES". Esta obligación

agreed in this Collaboration Agreement will prevail.

TENTH. THE INVESTIGATOR: "THE INVESTIGATOR" is obligated to carry out "THE PROTOCOL" and may receive economic support in accordance with Chapter III, Number 10, Article A, Section I of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects.

ELEVENTH. AUTHORIZATION OF THE RESEARCH COMMITTEES: "THE PARTIES" have obtained authorization from the corresponding Committees to begin "THE PROTOCOL", authorization which is attached to this Agreement as **Annex D.**

TWELFTH. RESEARCH COMMITTEES. "THE INSTITUTE" agrees that during the conduct of "THE PROTOCOL", it will be subject to monitoring by the relevant Research Committees, which will act in accordance with the Guidelines of the "International Council for Harmonization (ICH)" of Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act on the subject of Clinical Research.

THIRTEENTH. RECRUITMENT OF PARTICIPATING PEOPLE. Once the Agreement is in effect, and all necessary approvals have been obtained by the Ethics Committees, as well as any other applicable authority, "THE INSTITUTE" will begin the recruitment of "THE PARTICIPATING PEOPLE", pursuant to "THE PROTOCOL" which is made a part of this Agreement.

FOURTEENTH. CONSENT OF THE PARTICIPATING PEOPLE: Before beginning any procedure specific to "THE PROTOCOL", "THE INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE", shall obtain written consent from "THE PARTICIPATING PEOPLE". This obligation also



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signatures and initials on the right margin of the page.

también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

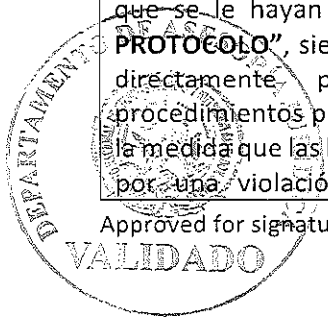
La investigación a la que **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** han dado su consentimiento debe realizarse bajo la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y lo que prevé la NOM-004-SSA3-2012 referente al expediente clínico y a los principios éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki Finlandia, de junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975; a la 35ª Asamblea Médica Mundial, efectuada en Venecia Italia en octubre de 1983; a la 41ª Asamblea Médica Mundial que se realizó en Hong Kong en septiembre de 1989; a la 48ª Asamblea General Somerset West que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y a la 52ª Asamblea General que se efectuó en Edimburgo Escocia en octubre de 2000, Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013, aplicando en cualquier caso, la norma que proporcione la mayor protección para **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”**, que se aplicara en cualquier caso de acuerdo con la ley y las normas pertinentes.

DÉCIMA QUINTA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO: “EL PATROCINADOR” conviene con **“EL INSTITUTO”**, en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos derivados del cuidado médico requerido por **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”**, así como a proporcionar una compensación a los mismos incluidos en **“EL PROTOCOLO”**, en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a **“EL PROTOCOLO”**, siempre que el daño sea causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de **“EL PROTOCOLO”**, en la medida que las lesiones no hayan sido causadas por una violación a los lineamientos de **“EL**

applies to those subjects who are deemed ineligible after the screening process.

The research that **“THE PARTICIPATING PEOPLE”** has consented to should be conducted under, in Mexican Standard NOM-012-SSA3-2012 and that provided for in NOM-004-SSA3-2012 concerning the clinical file and the ethical principles agreed upon at the 18th World Medical Assembly in Helsinki Finland, June 1964, and amended by the 29th World Medical Assembly that was held in Tokyo, Japan in October 1975; at the 35th World Medical Assembly, held in Venice, Italy in October 1983; at the 41st World Medical Assembly, held in Hong Kong in September 1989; at the 48th General Assembly, Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52nd General Assembly. which took place in Edinburgh, Scotland in October 2000, Classification Note added by the General Assembly of the WMA, Washington, 2002; Classification Note added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, October 2013, Fortaleza, Brazil, with the standard providing the protection for **“THE PARTICIPATING PEOPLE”** applying in any case in accordance with applicable law and standards.

FIFTEENTH. COMPENSATION FOR INJURIES CAUSED BY THE DRUG: “THE SPONSOR” agrees with **“THE INSTITUTE”**, and is obligated to assume responsibility for the costs of the medical care required by **“THE PARTICIPATING PEOPLE”**, as well as to provide compensation to participants enrolled in **“THE PROTOCOL”**, in the event that they suffer an injury caused by the drugs that have been administered in accordance with **“THE PROTOCOL”**, provided that the injury is caused directly by the drug and/or procedures of **“THE PROTOCOL”**, provided that the injuries have not been caused by a breach of the guidelines of **“THE PROTOCOL”**, the negligence of **“THE INVESTIGATOR”**, **“THE INSTITUTE”** or study staff



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signature

Handwritten initials and marks on the right margin.

PROTOCOLO por parte de **“LA INVESTIGADORA”** o el personal del estudio o por no cumplir **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** con las instrucciones de los investigadores; asimismo no se aplicará compensación alguna a **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** por concepto de pérdida de ingresos económicos, pérdida de tiempo o molestias a los mismos.

Si los daños o lesiones que se llegaran a presentar no son el resultado directo del medicamento y/o procedimiento del Proyecto o Protocolo de Investigación, los gastos que se generen por otras causas ajenas, deberán ser cubiertos directamente por **“LAS PERSONAS PARTICIPANTES”** del Proyecto o Protocolo de Investigación.

“EL PATROCINADOR” también responderá de aquellas lesiones y daños incurridos directamente para los procedimientos de **“EL Protocolo”** de estudio y/o la administración correcta del Medicamento de Estudio, así como de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación.

DÉCIMA SEXTA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: **“EL PATROCINADOR”** conviene con **“EL INSTITUTO”** que proporcionará los fármacos, materiales y equipos necesarios para **“EL PROTOCOLO”**, en los términos establecidos por éste.

Todo el medicamento del Estudio y material suministrado por **“EL PATROCINADOR”** a **“EL INSTITUTO”** solo se podrá usar para realizar **“EL PROTOCOLO”**, y se utilizarán fármacos, materiales y equipo de Investigación para el estudio solo en estricta conformidad con **“EL PROTOCOLO”**, y/o cualquier instrucción escrita de **“EL PATROCINADOR”**.

“EL INSTITUTO”, a través de **“LA INVESTIGADORA”**, salvaguardará y almacenará en un lugar seco, seguro y bajo resguardo el medicamento del Proyecto de Investigación y será **“LA INVESTIGADORA”** quien llevará a cabo la

or by **“THE PARTICIPATING PEOPLE”** failing to follow the investigators’ instructions. Furthermore, no compensation will apply to **“THE PARTICIPATING PEOPLE”** due to loss of financial income, loss of time or inconvenience for them.

If any damages or injuries that occur do not result directly from the drug and/or procedure of the Research Project or Protocol, the expenses incurred due to other external causes must be covered directly by **“THE PARTICIPATING PEOPLE”** of the Research Project or Protocol.

“THE SPONSOR” shall also be responsible for any injuries and damage incurred directly for Study Protocol procedures and/or the correct administration from Study Drug, as well as any damages resulting from the suspension or early discontinuation of treatment for reason not attributable to the research subject.

SIXTEENTH. MEDICATION AND SUPPLIES: **“THE SPONSOR”** agrees with **“THE INSTITUTE”** that it will provide the drugs, materials and equipment necessary for **“THE PROTOCOL”** in accordance with the terms set forth in the protocol.

All study medication and materials supplied by **“THE SPONSOR”** to **“THE INSTITUTE”** may only be used to conduct **“THE PROTOCOL”**, and research drugs, materials and equipment for the study will only be used in strict accordance written instructions of **“THE SPONSOR”**.

“THE INSTITUTE”, through **“THE INVESTIGATOR”**, will safeguard and store the investigational drug in a dry, safe and locked place and **“THE INVESTIGATOR”** will count the medication received by **“THE SPONSOR”** to be applied and

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



Handwritten signatures and initials on the right side of the page.

contabilidad del medicamento recibido por "EL PATROCINADOR" para aplicarse y administrarse a "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" de acuerdo a los requerimientos. "LA INVESTIGADORA" será quien llevará registros adecuados y asegurará el suministro, manejo, almacenamiento, distribución y uso adecuado de los Medicamentos del Estudio y de cualquier otro material proporcionado por "EL PATROCINADOR", incluyendo pero no limitando a los equipos, de conformidad con "EL PROTOCOLO".

A la terminación de este Convenio "EL INSTITUTO", a través de "LA INVESTIGADORA", devolverá o eliminará, a petición de "EL PATROCINADOR", cualquier medicamento de estudio no utilizado. "EL PATROCINADOR" costeará los gastos que con motivo de ello se derive.

Una vez que concluya "EL PROTOCOLO", y si el fármaco proporcionado al participante tuvo resultados benéficos en su salud, "EL PATROCINADOR", de conformidad con la NOM-012-SSA3-2012 en calidad de uso compasivo se obliga a continuar proporcionándoselo para que su tratamiento no se vea interrumpido y su salud afectada; el tiempo que sea necesario continuar con el suministro de dicho fármaco, será por el tiempo que "LA INVESTIGADORA PRINCIPAL" determine acorde con "EL PROTOCOLO".

DÉCIMA SÉPTIMA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR" que se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" de "EL PROTOCOLO", entre otros los expedientes clínicos, por un período de 5 (cinco) años a partir de la conclusión de "EL PROTOCOLO".

Antes de transcurrir el periodo establecido, "EL PATROCINADOR" notificará a "EL INSTITUTO" con 60 (sesenta) días naturales de anticipación,

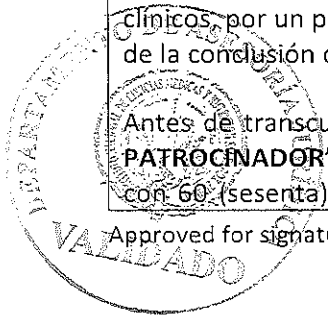
administered to "THE PARTICIPATING PEOPLE" according to the requirements. "THE INVESTIGATOR" will keep appropriate records and ensure the appropriate supply, handling, storage, distribution and use of the study medication(s) and any other material provided by "THE SPONSOR", including, but not limited to, the equipment, in accordance with "THE PROTOCOL".

Upon the termination of this Agreement, "THE INSTITUTE", through "THE INVESTIGATOR", shall return or dispose of, at the request of "THE SPONSOR", any unused study drug. If applicable, "THE SPONSOR" will cover the costs of this.

Once "THE PROTOCOL" is completed and if the drug provided to the participant had beneficial results in his/her health, "THE SPONSOR", in accordance with NOM-012-SSA3-2012 and other relevant laws and regulations based on compassionate use, must continue supplying it so that treatment is not be stopped and his/her health is not affected. The time needed to continue with the supply of the study drug, will be for the time "THE PRINCIPAL INVESTIGATOR" determines in accordance with "THE PROTOCOL".

SEVENTEENTH. CUSTODY AND STORAGE OF ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: "THE INSTITUTE" agrees to keep custody of the documents classified by national and international laws as essential and source of all "THE PARTICIPATING PEOPLE" of "THE PROTOCOL", among others, the medical records, for a period of 5 (five) years from the conclusion of "THE PROTOCOL".

Before the established period elapses, "THE SPONSOR" will notify "THE INSTITUTE" with 60 (sixty) calendar days in advance of the disposition



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

[Handwritten signature]

[Handwritten initials and marks]

de la disposición o destrucción de dichos documentos y registros, para que "EL PATROCINADOR" encuentre medios diferentes para su conservación por su cuenta, costo que será cubierto por "EL PATROCINADOR".

"EL INSTITUTO" no será responsable por cualquier incumplimiento a las obligaciones estipuladas en la presente cláusula, si éste se origina por la actualización y/o existencia, de algún o alguna circunstancia de, caso fortuito o fuerza mayor.

DÉCIMA OCTAVA. PROPIEDAD INTELECTUAL: En caso de que "EL PATROCINADOR" sea una persona moral perteneciente a la industria farmacéutica; todos los inventos, descubrimientos y mejoras (incluidos, entre otros, nuevos usos y mejoras del fármaco del estudio), así como todos los formatos, reportes, contenidos e información que sean generados como resultado de "EL PROTOCOLO" serán propiedad de "EL PATROCINADOR" y por lo tanto no otorgará regalía alguna ni a "EL INSTITUTO", ni a "LA INVESTIGADORA".

En el supuesto de que de "EL PROTOCOLO" se deriven invenciones o mejoras, "EL PATROCINADOR" tendrá el derecho de solicitar a su nombre el registro de las mismas ante las autoridades competentes, por lo que "EL INSTITUTO" le proporcionará toda información y/o documentación que requiera para tal efecto.

"LA INVESTIGADORA", en la medida de sus posibilidades, proporcionará ayuda razonable para la realización de todas aquellas actividades para que "EL PATROCINADOR" o su designado posean y utilicen, según lo previsto en las leyes aplicables, todos los inventos y/o descubrimientos realizados bajo el amparo de este convenio.

"LAS PARTES" no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, bajo ninguna circunstancia o propósito.

or destruction of said documents and records, so that "THE SPONSOR" finds different means for their conservation on their own, cost that will be covered by "THE SPONSOR".

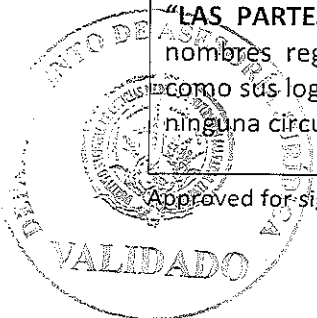
"THE INSTITUTE" will not be responsible for any breach to the obligations established in this Section, if this is caused by the update and/or existence of any event of unexpected circumstances or force majeure.

EIGHTEENTH. INTELLECTUAL PROPERTY: In the event that "THE SPONSOR" is a legal entity belonging to the pharmaceutical industry, all inventions, discoveries, and improvements (including, but not limited to, new uses and improvements of the study drug) as well as all forms, reports, contents and information generated as a result of "THE PROTOCOL" shall be property of "THE SPONSOR" and therefore it will not grant any royalties to "THE INSTITUTE", or "THE INVESTIGATOR".

In the event that inventions or improvements arise from "THE PROTOCOL", "THE SPONSOR" will have the right to request that it be registered in its name with the competent authorities; therefore, "THE INSTITUTE" shall provide all information and/or documentation required for this purpose.

"THE INVESTIGATOR", as far as possible, will provide reasonable assistance to perform all the activities so that "THE SPONSOR" or its designee may have and use, as set forth in applicable laws, all inventions and/or discoveries made under this agreement.

"THE PARTIES" may not use the name or registered names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstances or purpose.



Handwritten signatures and initials on the right side of the page, including a large signature at the top and several initials below it.

DÉCIMA NOVENA. CONFIDENCIALIDAD: “LAS PARTES” durante el proyecto de Investigación y después de la terminación o expiración del Convenio acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución de **“EL PROTOCOLO”** y del presente Convenio (“Información Confidencial”), por lo que dicha información no podrá ser compartida, usada, revelada o de otra manera puesta a disposición de terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en **“EL PROTOCOLO”**, a menos que dicha información sea requerida por autoridad facultada para tales efectos o tenga clasificación de pública de acuerdo a la normatividad aplicable que en materia de confidencialidad y transparencia rige a **“EL INSTITUTO”**.

Por su parte, **“EL INSTITUTO”** y **“LA INVESTIGADORA”** utilizarán exclusivamente la información en términos de lo establecido en el presente Convenio, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 82 y 86 de la Ley de la Propiedad Industrial.

La obligación de confidencialidad y de reserva para **“EL INSTITUTO”** se ajustará y tendrá una vigencia en términos de lo que prevé la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

Toda la información y los medicamentos de estudio proporcionados a **“LA INVESTIGADORA”** o resultados de la realización del Estudio son Información Confidencial y son propiedad única y exclusiva de **“EL PATROCINADOR”**.

NINETEENTH. CONFIDENTIALITY: “THE PARTIES” during the Research project and after the termination or expiration of the Agreement, agree to maintain strict confidentiality regarding the activities and information mutually provided, derived from the execution of **“THE PROTOCOL”** and this Agreement (“Confidential Information”), so that such information may not be shared, used, disclosed or otherwise made available to third parties and may only be disclosed to employees or collaborators on a need-to-know basis pursuant to their participation in **“THE PROTOCOL”**, unless such information is required by the authority with power for such purposes or is classified as public according to the applicable regulations on confidentiality and transparency applicable to **“THE INSTITUTE”**.

On the other hand, **“THE INSTITUTE”** and **“THE INVESTIGATOR”** shall use the information exclusively in accordance with the provisions of this Agreement, considering such information to be an Industrial Secret pursuant to Articles 82 and 86 of the Law on Industrial Property.

The obligation of confidentiality and reserve for **“THE INSTITUTE”** will be adjusted and will have an effect in terms of the provisions in the Federal Law for Transparency and Access to Public Information, General Law for Transparency and Access to Public Information, General Law for the Protection of Personal Data Held by Bound Subjects, with its effects from the execution of this Agreement and until such information comes into the public domain.

All information and study drugs provided to **“THE INVESTIGATOR”** or results of the Study are Confidential Information and are the sole and exclusive property of **“THE SPONSOR”**.



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signature

Handwritten initials and marks

"LA INVESTIGADORA" instruirá a todas las personas a las que se divulgue Información Confidencial para que cumplan con los términos de este Convenio.

Durante el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"**, **"LA INVESTIGADORA"** y el equipo de trabajo que participa en éste, pueden proporcionar datos personales a **"EL PATROCINADOR"** o **"LA CRO"**, quienes se obligan a protegerlos en el ámbito de aplicación de la legislación vigente. Dichos datos personales pueden incluir nombres, información de contacto, experiencia laboral y competencias profesionales, publicaciones, currículos y antecedentes educativos e información relacionada con posibles conflictos de intereses y pagos hechos a las personas beneficiarias bajo este Acuerdo para los siguientes propósitos: (a) la conducción del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, (b) la verificación por parte de agencias gubernamentales o reguladoras a **"EL PATROCINADOR"**, **"LA CRO"**, sus agentes y afiliados, (c) el cumplimiento de los requisitos legales y reglamentarios, (d) la publicación en www.clinicaltrials.gov y sitios web y bases de datos que cumplan un propósito similar, e) almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección de investigadores para futuros ensayos clínicos, y f) cumplimiento de la legislación vigente contra la corrupción. Los nombres de los miembros del personal de investigación pueden ser procesados en la base de datos de contactos del proyecto de investigación de la **"CRO"** sólo para propósitos relacionados con el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

VIGÉSIMA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: Al concluir el Proyecto o Protocolo de Investigación, **"EL PATROCINADOR"** proporcionará a **"EL INSTITUTO"** y a **"LA INVESTIGADORA"** la autorización para publicar los resultados de **"EL PROTOCOLO"** reconociendo el derecho de

ambos **"EL INSTITUTO"** ni **"LA INVESTIGADORA"** publicarán o presentarán los resultados del Estudio a terceros hasta que se cumpla alguno de

"THE INVESTIGATOR" will instruct all individuals to whom the Confidential Information is disclosed to comply with the terms of this Agreement.

During the execution of **"THE PROTOCOL"**, **"THE INVESTIGATOR"** and the work team involved, may provide personal data to **"THE SPONSOR"** or **"THE CRO"**, who are obliged to protect them pursuant to applicable current legislation. Such personal data may include names, contact information, work experience and professional qualifications, publications, resumes, and educational background and information related to potential conflicts of interest, and payments made to beneficiaries under this Agreement for the following purposes: (a) the execution of the RESEARCH PROJECT, (b) verification by governmental or regulatory agencies of **"THE SPONSOR"**, **"THE CRO"**, their agents and affiliates, (c) compliance with legal and regulatory requirements, (d) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that meet a similar purpose, e) storage in databases to facilitate the screening of investigators for future clinical trials, and f) current legislation against corruption. The names of the research personnel may be processed in the contacts database of the research project of the **"CRO"** only for purposes related to the RESEARCH PROJECT.

TWENTIETH. PUBLICATION OF THE RESULTS: Upon the conclusion of the Research Project or Protocol, **"THE SPONSOR"** shall grant **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** authorization to publish the results of **"THE PROTOCOL"**, recognizing the rights of both.

Neither **"THE INSTITUTE"** nor **"THE INVESTIGATOR"** will publish or present the Study results to third parties until one of the following



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signatures and initials on the right margin.

los siguientes supuestos: (a) "EL PATROCINADOR" publicará los resultados de todos los sitios que participan en el Estudio, (b) "EL INSTITUTO" recibirá notificación de "EL PATROCINADOR" de que la publicación de los resultados de múltiples sitios ya no está planeada, o (c) dieciocho (18) meses después de la finalización del estudio multi-sitio en todos los sitios.

Antes de publicar o presentar cualquier resultado del estudio, ya sea de un sólo sitio o de varios sitios, "EL INSTITUTO" y "LA INVESTIGADORA" deben proporcionar primero a "EL PATROCINADOR" una copia de cualquier propuesta de publicación o presentación (en cualquier caso "Publicación") por lo menos treinta (30) días antes de la entrega o presentación de dicha publicación. "EL PATROCINADOR" podrá solicitar a "EL INSTITUTO" y "LA INVESTIGADORA" deberán cumplir con dicha solicitud, (a) que cualquier Información Confidencial sea suprimida o modificada o (b) que la publicación o presentación se demore hasta por (60) sesenta días adicionales para permitir que "EL PATROCINADOR" presente solicitudes de patente.

Por lo que hace a los derechos morales de "LA INVESTIGADORA", en todo momento se hará el reconocimiento a quienes hayan intervenido en la publicación, en los términos de lo establecido en los artículos 19, 20 y 21 de la Ley Federal del Derecho de Autor, aplicable en México.

"LAS PARTES" no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, bajo ninguna circunstancia o propósito.

VIGÉSIMA PRIMERA. CONTROL, ASEGURAMIENTO Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO" que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del Proyecto o Protocolo de Investigación,

events occurs: (a) "THE SPONSOR" publishes the results of all sites participating in the Study, (b) "THE INSTITUTE" receives notification from "THE SPONSOR" that the publication of results from multiple sites is no longer planned, or (c) eighteen (18) months after the completion of the multi-center study at all sites.

Before publishing or presenting any study results, either from a single site or multiple sites, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" must first provide to "THE SPONSOR" a copy of any proposed publication or presentation (in any case "Publication") at least thirty (30) days before submission or presentation of such publication. "THE SPONSOR" may request and "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" must comply with any such request (a) for any Confidential Information to be deleted or modified or (b) for the publication or presentation to be delayed for up to sixty (60) additional days to allow "THE SPONSOR" to file patent applications.

With regard to the moral rights of "THE INVESTIGATOR", at all times those who have been involved in the publication shall be recognized, in the terms of Articles 19, 20 and 21 of the Federal Copyright Act, applicable in Mexico.

"THE PARTIES" may not use the name or registered names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstances or purpose.

TWENTY FIRST. MONITORING, ASSURANCE AND AUDITING OF QUALITY ASSURANCE: "THE SPONSOR" agrees with "THE INSTITUTE" that under its responsibility, it will designate qualified staff, who will be responsible for the quality control and assurance of the Research Project or Protocol; therefore, "THE INSTITUTE" and "THE



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signatures and initials on the right side of the page, including a large signature and the number '4' at the bottom right.

por lo que "EL INSTITUTO" y "LA INVESTIGADORA" facilitaran el acceso al "PATROCINADOR", "LA CRO", o sus designados a toda información resultante de "EL PROTOCOLO", incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

"EL INSTITUTO", previa notificación, proporcionará acceso razonable a las instalaciones y registros médicos que se relacionen directamente con "EL PROTOCOLO", cuando lo requiera alguna autoridad reguladora extranjera en materia de salud, siempre que "EL PATROCINADOR" y sus designados para una auditoría y monitoreo, o inspección relacionada con el Proyecto de Investigación objeto de este convenio, siempre que "EL PATROCINADOR" y su designado notifiquen a "EL INSTITUTO" con al menos diez (10) días hábiles de anticipación a la fecha de visita, a menos que sean circunstancias excepcionales debidamente justificadas.

"LA INVESTIGADORA", en la medida de sus posibilidades, deberá notificar a "EL PATROCINADOR" dentro de las veinticuatro (24) horas de cualquier solicitud de auditoría o requerimiento gubernamental nacional relacionado con el desarrollo de "EL PROTOCOLO" objeto de este Convenio y permitir que "EL PATROCINADOR" asista a "EL INSTITUTO" a responder a cualquier solicitud.

"LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", serán informados que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por "EL PATROCINADOR" y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.

El anonimato de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO" será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.

VIGÉSIMA SEGUNDA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE DATOS CLÍNICOS: "LAS

INVESTIGATOR" shall provide access to **"THE SPONSOR", "THE CRO",** or their designees to all information arising from **"THE PROTOCOL",** including all documents serving as the source of the information, such as medical records, images, laboratory reports, etc.

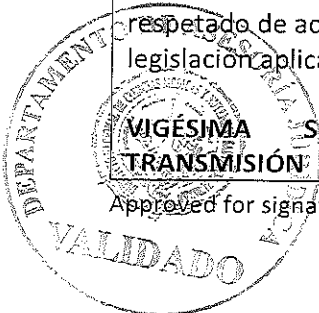
"THE INSTITUTE", with prior notice, will provide reasonable access to the facilities and medical records directly related to **"THE PROTOCOL",** when required by any foreign regulatory health authority, provided that **"THE SPONSOR"** and its designees, for an audit and monitoring or inspection related to the Research Project covered by this agreement, provided that **"THE SPONSOR"** and its designee notifies **"THE INSTITUTE"** at least ten (10) business days prior to the date of the visit, except in the event of justified exceptional circumstances.

"THE INVESTIGATOR", as far as possible, shall notify **"THE SPONSOR"** within twenty-four (24) hours of any audit request or national government requirement related to the execution of **"THE PROTOCOL"** covered by this Agreement and shall allow **"THE SPONSOR"** to assist **"THE INSTITUTE"** to respond to any request.

"THE PARTICIPATING PEOPLE" in **"THE PROTOCOL"** shall be informed that their data may be reviewed at any time by the staff designated by **"THE SPONSOR"** and by the competent authorities, both national and international.

The anonymity of **"THE PARTICIPATING PEOPLE"** in **"THE PROTOCOL"** shall be respected in accordance with ethical standards and applicable laws.

TWENTY SECOND. GENERATION AND TRANSMISSION OF CLINICAL DATA: "THE



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signatures and initials on the right margin of the page.

PARTES conviene que **"LA INVESTIGADORA"** deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información que sea transcrita al formato de reporte de caso, excepto aquella que **"EL PATROCINADOR"** señale por escrito y que se encuentre en el plan de documentación de **"EL PROTOCOLO"**. La información transcrita al formato de reporte de caso, deberá ser enviada al centro de acopio de datos, dentro de los tiempos estipulados por **"EL PATROCINADOR"**.

Para todas **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del Estudio, **"LA INVESTIGADORA"** completará todos los formularios de informes de casos ("CRF") dentro de los cinco (5) días hábiles de la visita de **"LA PERSONA PARTICIPANTE"** del Estudio y permitirán a **"EL PATROCINADOR"** o sus designados acceder a todos los CRF requeridos para el Estudio en el formulario provisto por **"EL PATROCINADOR"** o su designado. **"EL INSTITUTO"** y **"LA INVESTIGADORA"** no estarán obligados a revelar información en CRF que permitiría la identificación de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** inscritas o sean candidatas para el Estudio. Los CRF se proporcionarán a **"EL PATROCINADOR"** o sus designados en el medio electrónico especificado por **"EL PATROCINADOR"** o sus designados.

A solicitud de **"EL PATROCINADOR"** o sus designados, **"LA INVESTIGADORA"** corregirán de inmediato cualquier error u omisión de los CRF para el Estudio y pondrán a disposición de **"EL PATROCINADOR"** y / o sus designados los CRF corregidos y los registros de respaldo para verificación adicional.

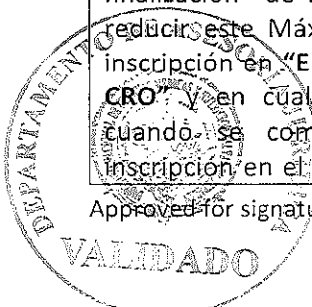
"LA INVESTIGADORA" hará todo lo posible por inscribir la cantidad máxima de sujetos de Estudio acordada con **"LA CRO"** (el "Máximo de inscritos") antes de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción. **"LA CRO"** podrá reducir este Máximo de inscritos o finalizar la inscripción en **"EL INSTITUTO"**, a criterio de **"LA CRO"** y en cualquier momento, por ejemplo, cuando se complete el objetivo global de inscripción en el Estudio entre todos los centros

PARTIES agree that **"THE INVESTIGATOR"** shall record and document in the medical record all information that is recorded in the case report form, except for information indicated by **"THE SPONSOR"** in writing and which is found in the documentation plan of **"THE PROTOCOL"**. The information transcribed on the case report form shall be sent to the data storage facility within the time periods specified by **"THE SPONSOR"**.

For all **"THE PARTICIPATING PEOPLE"**, **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"** will complete all case report forms ("CRFs") within five (5) business days of **"THE PARTICIPATING PEOPLE"** visit and allow **"THE SPONSOR"** or its designees access to all such CRFs required for the Study in the form supplied by **"THE SPONSOR"** or its designee. **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** will not be required to disclose information in CRFs which would permit identification of a study subject enrolled in, or a candidate for, the Study. CRFs will be provided to **"THE SPONSOR"** or its designees in the electronic medium specified by **"THE SPONSOR"** or its designees.

At the request of **"THE SPONSOR"** or its designees, **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** will promptly correct any errors and/or omissions to the CRFs for the Study and will make available to **"THE SPONSOR"** and/or its designees the corrected CRFs and supporting records for further verification.

"THE INVESTIGATOR" will make all reasonable efforts to enroll the maximum number of subjects in the Study agreed with **"THE CRO"** (the "Maximum enrolled number") before the established date for completion of enrollment. **"THE CRO"** may reduce this Maximum enrolled number or complete the enrollment in **"THE INSTITUTE"**, at the discretion of **"THE CRO"** and at any time, for example, upon completion of the overall goal of enrollment in the Study across all



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signatures and initials on the right side of the page, including a large signature that appears to be 'A3' and other scribbles.

del Estudio. **"LA INVESTIGADORA"** no inscribirá más sujetos de Estudio que los que especifique el Máximo de inscritos para **"EL INSTITUTO"** y **"LA CRO"** no estará obligado a efectuar ningún pago por los sujetos que excedan el Máximo de inscritos de **"EL INSTITUTO"**. Si bien no están obligadas a hacerlo, **"LAS PARTES"** podrán acordar por escrito la modificación de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción o el Máximo de inscritos del **"EL INSTITUTO"** o **"LA INVESTIGADORA"**.

Si el Estudio incluye la recolección por parte de **"EL INSTITUTO"** de material de muestras biológicas del Estudio por parte de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del Estudio para uso de investigación, **"EL INSTITUTO"** cumplirá con todas las leyes aplicables, reglamentos, regulaciones y códigos de práctica y guías relacionadas a la recolección, almacenamiento, uso, envío y disposición de material biológico humano en el desarrollo del Estudio con respecto a material biológico humano del Estudio en posesión de **"EL INSTITUTO"**.

VIGÉSIMA TERCERA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: **"EL INSTITUTO"** conviene con **"EL PATROCINADOR"**, que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, **"EL PATROCINADOR"** enviará a **"LA INVESTIGADORA"** un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. **"LA INVESTIGADORA"** atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por **"EL PATROCINADOR"**.

VIGÉSIMA CUARTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS: **"EL INSTITUTO"** y **"LA INVESTIGADORA"** deberán reportar los eventos que de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, a las Guías de la "International Conference of Harmonization (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a **"EL PROTOCOLO"**, se consideren como eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación, sin que para tal efecto requiera

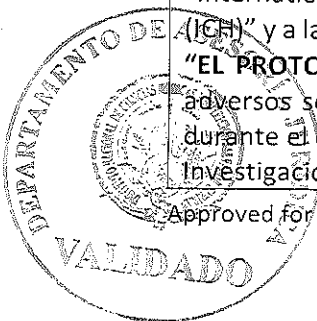
Study sites. **"THE INVESTIGATOR"** shall not enroll more Study subjects than specified in the Maximum enrolled number for **"THE INSTITUTE"** and **"THE CRO"** shall not be obligated to make any payment for subjects who exceed the Maximum enrolled of **"THE INSTITUTE"**. Although not required to do so, **"THE PARTIES"** may agree in writing the amendment of the Date established for completion of enrollment or the Maximum enrolled number of **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**.

If the Study includes collection by **"THE INSTITUTE"** of material of biological samples of the Study by the Study **"THE PARTICIPATING PEOPLE"** for research use, **"THE INSTITUTE"** will comply with all applicable laws, rules, codes of practice and regulations and guidelines related to the collection, storage, use, shipment and disposal of human biological materials in the execution of the Study for human biological materials of the Study in possession of **"THE INSTITUTE"**.

TWENTY-THREE. CORRECTION OF CLINICAL DATA: **"THE INSTITUTE"** agrees with **"THE SPONSOR"**, that in the event of omissions, errors or ambiguities with regard to the clinical information sent, **"THE SPONSOR"** shall send **"THE INVESTIGATOR"** a report of the data that require re-evaluation or correction. **"THE INVESTIGATOR"** shall attend to and respond to this report within the time periods specified by **"THE SPONSOR"**.

TWENTY FOURTH. REPORTING OF ADVERSE EVENTS: **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** must report events that, according to the Official Mexican Regulation NOM-220-SSA1-2016, Installation and operation of pharmacovigilance, the Guidelines of the "International Council for harmonization (ICH)" and Good Clinical Practice, as well as **"THE PROTOCOL"**, are considered as serious or non-serious adverse events, from baseline and during the execution of the Research Project or Protocol,

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



Handwritten signatures and initials on the right side of the page, including a large signature at the top and several initials below it.

autorización alguna por parte de "EL PATROCINADOR".

El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24 horas después de que "LA INVESTIGADORA" haya tenido conocimiento del evento.

"EL INSTITUTO", hará los esfuerzos razonables en la medida de sus posibilidades para proporcionar atención médica de emergencia a "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" del Estudio que lo requieran en caso de eventos adversos relacionados con el Estudio, la cual debe estar disponible en cualquier momento que sea requerida. "EL INSTITUTO" cuenta con instalaciones para internación de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" del Estudio cuando así fuera necesario.

Los gastos que se generen con motivo de la atención médica de emergencia que "EL INSTITUTO" brinde a los Sujetos de Estudio, serán asumidos por "EL PATROCINADOR", quien deberá cubrirlos bajo el Nivel 7 del Catálogo de Cuotas de Recuperación que rige a "EL INSTITUTO", independientemente que el sujeto cuente con un Seguro Médico, pues la atención se está brindando directamente por "EL INSTITUTO".

"EL PATROCINADOR" será notificado por "LA INVESTIGADORA", en la medida de sus posibilidades de la atención de emergencia dentro de las (24) veinticuatro horas y se le informará de la lesión, el tipo de atención proporcionada el plan de tratamiento propuesto y la información adicional que se solicite para que "EL PATROCINADOR" y "LA INVESTIGADORA" puedan administrar el cuidado, la aportación requerida o cualquier otra atención necesaria.

En el caso que por alguna causa ajena, caso fortuito o fuerza mayor, la atención médica no pueda ser brindada por "EL INSTITUTO", "EL PATROCINADOR" se obliga a asegurarla a los sujetos de investigación que presenten efectos adversos relacionados con el fármaco, para que la

without authorization to such effect being required from "THE SPONSOR".

The reporting of these adverse events shall be made within no more than 24 hours of "THE INVESTIGATOR" learning of the event.

"THE INSTITUTE" shall make reasonable efforts as far as possible to provide emergency healthcare treatment to "THE PARTICIPATING PEOPLE" who so require in the case of adverse events related to the Study, which must be available at any time it is required. "THE INSTITUTE" has the facilities for hospitalization of "THE PARTICIPATING PEOPLE" when required.

The expenses generated by the emergency healthcare treatment that "THE INSTITUTE" provides to Study Subjects will be assumed by "THE SPONSOR", who must cover them under Level 7 of the Recovery Fees Catalog that applies to "THE INSTITUTE", regardless of whether the subject has Medical Insurance, as the care is provided directly by "THE INSTITUTE".

"THE SPONSOR" shall be notified by "THE INVESTIGATOR", as far as possible of the emergency care within (24) twenty four hours and shall be advised of the injury, the type of care provided the proposed treatment plan and such additional information as requested so that "THE SPONSOR" and "THE INVESTIGATOR" can manage the care and the required contribution or any other special attention needed.

In the event that due to any other cause, fortuitous event or force majeure, medical attention cannot be provided by "THE INSTITUTE", "THE SPONSOR" undertakes to ensure it to the research subjects who present adverse effects related to the drug, so that the



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

Handwritten signature

Handwritten initials and marks

Institución médica de su elección brinde dicha atención, bajo el entendido de que los gastos que con motivo de ello se generen serán cubiertos por "EL PATROCINADOR".

VIGÉSIMA QUINTA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "LA INVESTIGADORA" conviene con "EL PATROCINADOR" que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de "LAS PARTES" de este Convenio, son y serán los patrones de sus empleados que participen en "EL PROTOCOLO" y por lo tanto, cada una de "LAS PARTES" en forma independiente, son y serán las responsables con relación a su personal por el pago de los sueldos, prestaciones, contribuciones, indemnizaciones por despido u otras contribuciones, obligaciones pagaderas a sus respectivos empleados que sea resultado de sus actividades realizadas conforme al presente Convenio.

VIGÉSIMA SEXTA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO": "EL PATROCINADOR"

se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a "EL INSTITUTO" y a "LA INVESTIGADORA" de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO".

"EL PATROCINADOR" también se obliga a responder si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en el "EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" y que el daño haya sido causado por medidas terapéuticas o de diagnóstico legítimamente requeridas, como consecuencia de un efecto adverso inesperado causado por el fármaco en estudio, por medicación comparativa; por la combinación de sustancias o por procedimientos

medical Institution of your choice provides such care, with the understanding that the expenses that are generated as a result of this will be covered by "THE SPONSOR".

TWENTY-FIFTH. EMPLOYER LIABILITY: "THE INVESTIGATOR" agrees with "THE SPONSOR" that it is expressly understood, recognized and agreed that each of "THE PARTIES" to this Agreement are and will be the employers of their employees participating in "THE PROTOCOL"; therefore, each of "THE PARTIES" independently, is and will be responsible in relation to its staff for paying the salaries, benefits, contributions, severance pay or other contributions and obligations payable to their respective employees as a result of their activities performed in accordance with this Agreement.

TWENTY SIXTH. COMPENSATION FOR CLAIMS DUE TO INJURIES CAUSED BY THE DRUG AND/OR THE PROCEDURES OF "THE PROTOCOL": "THE SPONSOR" undertakes to release "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" from any obligation and liability for any action and/or claim and/or complaint that is filed against it by any of "THE PARTICIPATING PEOPLE" in "THE PROTOCOL", provided that the damage was caused directly by the drug and/or procedures of "THE PROTOCOL".

"THE SPONSOR" is also obliged to respond if the injury was caused as a result of the diagnostic procedures performed, as indicated in "THE RESEARCH PROTOCOL" and if the injury was caused by legitimately required diagnostic or therapeutic measures, as a result of an unexpected adverse effect caused by the study drug, a comparator drug, the combination of substances or the planned diagnostic procedures agreed upon in "THE PROTOCOL".

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



[Handwritten signatures and initials]

de diagnóstico previstos y acordados en "EL PROTOCOLO".

"EL PATROCINADOR" también responderá de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles a "LAS PERSONAS PARTICIPANTES".

En tal virtud, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir los honorarios legales; honorarios de peritos médicos; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", que "EL INSTITUTO" tuviera que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

Ni "EL PATROCINADOR", ni "EL INSTITUTO" serán responsables por los daños causados a "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en forma enunciativa más no limitativa, por los siguientes supuestos:

- a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de "LA INVESTIGADORA" con "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" de "EL PROTOCOLO".
- b) Por el uso indebido del fármaco en la investigación por parte de "LA INVESTIGADORA".
- c) Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no requeridas expresamente en el Protocolo por parte de "LA INVESTIGADORA".
- d) Por violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" por parte de "EL INVESTIGADOR".

En estos casos, "LA INVESTIGADORA" será el responsable directo ante "EL INSTITUTO", "EL PATROCINADOR", "EL PARTICIPANTE" "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" o cualquier TERCERO, por lo que será responsable de los daños y perjuicios causados, obligándose a cubrir los honorarios de abogados; de peritos médicos; indemnizaciones; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer

"THE SPONSOR" shall also be responsible for any damages resulting from the suspension or early discontinuation of the treatment due to causes not attributable to "THE PARTICIPATING PEOPLE".

As such, "THE SPONSOR" is obligated to cover legal fees, medical expert fees, expenses and other costs that may be incurred in defense of any of the actions and/or claims and/or complaints that any of "THE PARTICIPATING PEOPLE" in "THE PROTOCOL" file against it, which "THE INSTITUTE" would have to cover as a result of such actions.

Neither "THE SPONSOR", nor "THE INSTITUTE" will be liable for injuries to "THE PARTICIPATING PEOPLE", including but not limited to the following circumstances:

- a) Due to fraud, fault, negligence and/or malpractice by "THE INVESTIGATOR" with "THE PARTICIPATING PEOPLE" of "THE PROTOCOL".
- b) Due to inappropriate use of the study drug by "THE INVESTIGATOR".
- c) Due to the use of diagnostic and/or therapeutic measures not expressly required in the Protocol by "THE INVESTIGATOR".
- d) Due to a violation of the guidelines of "THE PROJECT PROTOCOL OR RESEARCH PROTOCOL" by "THE INVESTIGATOR".

In such cases, "THE INVESTIGATOR" will be directly liable to "THE INSTITUTE", "THE SPONSOR", "THE PARTICIPATING PEOPLE" or any other THIRD PARTY; therefore he/she will be responsible for any injuries and damages caused and he/she is thus obliged to cover the fees for lawyers, medical experts, compensation, expenses and other fees that may be incurred in defense of the actions and/or claims and/or complaints that any of "THE PARTICIPATING



Handwritten signature

Handwritten initials/signature

en su contra cualquiera de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", que "EL PATROCINADOR" o "EL INSTITUTO" tuvieren que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

PEOPLE" in "THE PROTOCOL" may file against it, which "THE SPONSOR" or "THE INSTITUTE" would have had to cover as a consequence of such actions.

VIGÉSIMA SÉPTIMA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" acuerdan, autorizan y facultan a "EL INSTITUTO" para que lleve un registro público de los datos de los proyectos o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de "EL PROTOCOLO", los datos de los investigadores participantes y un resumen del Proyecto o Protocolo de Investigación; dicho registro no incluirá Información Confidencial de "EL PATROCINADOR" de detalles metodológicos, ni resultados de "EL PROTOCOLO".

TWENTY SEVENTH: RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL REGISTRY: "THE PARTIES" agree, authorize and empower "THE INSTITUTE" to keep a public record of the data from the research projects or protocols, which will contain, among other information, the name of "THE PROTOCOL" the information of participating investigators and a summary of the Research Project or Protocol; such record will not include "SPONSOR" Confidential Information details related to methodology or results of "THE PROTOCOL".

VIGÉSIMA OCTAVA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO: "LAS PARTES" convienen que los términos y condiciones de este Convenio y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre "LAS PARTES" y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre "LAS PARTES" con respecto a la materia del presente documento, y ningún Convenio o Acuerdo reciente o subsiguiente podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para "LAS PARTES", a menos que el mismo se realice por escrito y sea firmado por los representantes debidamente autorizados de "LAS PARTES". Está expresamente acordado por "LAS PARTES" que este documento, y sus anexos A, B, C, D, E y F, constituyen el único Convenio entre "LAS PARTES" y que no existen otros Convenios o Acuerdos entre las mismas, de ningún tipo, naturaleza o descripción, expresos o implícitos, orales o de otra naturaleza que no se hubieran incorporado en el presente documento.

TWENTY EIGHTH. INTEGRITY AND INTERPRETATION OF THE AGREEMENT: "THE PARTIES" agree that the terms and conditions of this Agreement and its Annexes constitute the entire agreement between "THE PARTIES" and replaces all statements, declarations or agreements, prior or current, verbal or written, made between "THE PARTIES" with regard to the subject of this document, and no Agreement or Contract, recent or subsequent, may modify or expand it, or be binding for "THE PARTIES" unless it is in writing and is signed by the duly authorized representatives of "THE PARTIES". "THE PARTIES" expressly agree that this document and its annexes A, B, C, D, E and F constitute the only Agreement between "THE PARTIES" and that there are no other Agreements or Contracts between them, of any type, nature or description, express or implicit, verbal or of any other nature, that are not incorporated into this document.

VIGÉSIMA NOVENA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO: Ninguna de "LAS PARTES" podrá ceder el presente Convenio, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

TWENTYNINTH. PROHIBITION TO TRANSFER RIGHTS OF THE AGREEMENT: Neither of "THE PARTIES" may transfer this Agreement, their rights or obligations, in part or in full, except in the event that it has obtained prior written consent from the other Parties.



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

[Handwritten signatures and initials]

"EL PATROCINADOR" se reserva el derecho de ceder a sus Afiliadas o procurar que éstas ejecuten algunos o todos los derechos y obligaciones derivados de este Convenio, incluyendo el pago o cobro de los importes que puedan devengarse en virtud del mismo, previa notificación a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y formalización del Convenio Modificadorio que corresponda donde se establecerá el vínculo jurídico de **"EL PATROCINADOR"** con la filial que corresponda.

"THE SPONSOR" reserves the right to assign to its Affiliates or ensure that they exercise some or all rights and obligations derived from this Agreement, including the payment or collection of amounts that may be accrued thereunder, subject to notice to the COFEPRIS and execution of the applicable Amendment Agreement establishing the legal relationship between **"THE SPONSOR"** and the applicable affiliate.

TRIGÉSIMA. CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE "EL PROCOTOLO": "LAS PARTES" acuerdan que el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"** podrá ser suspendido por parte de **"EL INSTITUTO"** cuando:

THIRTYTH. CAUSES OF SUSPENSION OF THE PROTOCOL "THE PARTIES" agree that the execution of **"THE PROTOCOL"** may be suspended by **"THE INSTITUTE"** when:

- a) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de los sujetos en quienes se realice la investigación.
- b) Cuando se advierta la ineficacia o ausencia de beneficios de **"EL PROTOCOLO"** objeto de desarrollo.
- c) Cuando **"EL PATROCINADOR"** de los recursos suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Sexta del presente convenio.
- d) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio en las obligaciones a su cargo, para lo cual se estará a lo señalado en la cláusula Trigésima Segunda.

- a) There is any risk or severe damage to the health of research subjects.
- b) They are notified of the inefficacy or absence of benefits of **"THE PROTOCOL"** being executed.
- c) **"THE SPONSOR"** of the resources suspends their supply, and sub-section a) number 1 of Clause Sixth of this agreement shall apply.
- d) By fortuitous event or force majeure that prevents the development of the object of this Agreement in the obligations under its charge, for which it will be as indicated in the Thirty-second clause.

En el supuesto de que alguna de **"LAS PARTES"** incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a 30 (treinta) días hábiles, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

In the event that any of **"THE PARTIES"** fails to comply with any obligations under this Agreement or with the legal statutes that may apply, the Party complying with its obligations shall notify the Party in breach of its obligations in writing to fix the omission within a period of no more than 30 (thirty) working days after being notified, stating the facts and considerations explaining the alleged omission and the actions that it will take to remedy the breach.

Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo

If the party in breach of its obligations does not clarify, rectify or fix the omissions within the

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



[Handwritten signatures and initials]

señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

TRIGÉSIMA PRIMERA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: "LAS PARTES" convienen que se podrá dar por terminado el presente Convenio en los siguientes supuestos:

- a) Cuando "EL PATROCINADOR" de los recursos suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Quinta del presente convenio.
- b) Por "EL PATROCINADOR" en cualquier momento, siempre que cuente con la notificación formal a COFEPRIS aconsejándoles de la terminación anticipada de "EL PROTOCOLO".
- c) Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito.
- d) Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento.
- e) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a **(6) seis meses** para lo cual, "LAS PARTES" podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido.
- f) En caso de que "LAS PARTES" acuerden mutuamente que el objetivo del "PROTOCOLO" se ha cumplido con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.
- g). Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.

indicated period, then the other party may demand specific performance or terminate this Agreement without a court order by simply notifying it in writing.

THIRTY ONE. GROUNDS FOR TERMINATION: "THE PARTIES" agree that this Agreement may be terminated in the following circumstances:

- a) When "THE SPONSOR" of resources stop their supply, and sub-section a) number 1 of Section Five of this agreement shall apply.
- b) By "THE SPONSOR" at any time, provided that "THE SPONSOR" has provided formal notification to COFEPRIS advising them of the early termination of "THE PROTOCOL".
- c) That "THE PARTIES" agree to terminate it in writing.
- d) If the term expires and "THE PARTIES" do not renew this Agreement in writing prior to its expiration.
- e) Due to unforeseeable circumstances or force majeure, which may prevent the conduct of the subject of this Agreement for a period of more than **6 (six) months**, in which case, "THE PARTIES" may stipulate whether to extend the term of the Agreement, once the unforeseeable circumstances or force majeure have ended.
- f) By "THE PARTIES" if "THE PARTIES" mutually agree that the objective of "THE PROTOCOL" has been met before the validity of this document expires.
- g). For having executed the budget for the purposes of the object of this Agreement prior to the expiration of this instrument.



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

[Handwritten signatures and initials]

En cualquiera de los supuestos anteriores, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir las aportaciones pendientes de liquidar, conforme al importe fijado en el Convenio.

Asimismo, "EL PATROCINADOR" se compromete a reembolsar a "EL INSTITUTO" los gastos no recuperables, es decir, aquellas erogaciones por compra de bienes, contratación de personal, en que se haya incurrido para la ejecución de "EL PROTOCOLO", etc., siempre que éstos sean razonables, sean comprobables y se relacionen directamente con el presente convenio.

TRIGÉSIMA SEGUNDA. CASO FORTUITO O FUERZA MAYOR. "LAS PARTES" no serán responsables de cualquier retraso en el cumplimiento o incumplimiento total o parcial de las obligaciones contenidas en el presente convenio derivado de fuerza mayor o caso fortuito, entendiéndose por esto a todo acontecimiento presente o futuro, ya sea fenómeno de la naturaleza o que este fuera del dominio de la voluntad del hombre, que no pueda preverse o que aún previendo no puede evitarse. En este sentido, ninguna de "LAS PARTES" tendrá responsabilidad civil por daños y perjuicios que pudieran causarse a la contraparte con motivo del incumplimiento del presente Convenio.

Una vez superados dichos eventos, se reanudará el cumplimiento de las obligaciones pactadas, preferentemente en los alcances pactados, en su caso los que convengan "LAS PARTES" acorde a la situación actual en el momento que se reanuden.

TRIGÉSIMA TERCERA. COHECHO Y CORRUPCIÓN. "EL INSTITUTO" y "LA INVESTIGADORA" ajustarán su actuación a las disposiciones previstas en la Ley Nacional Anticorrupción, y demás disposiciones legales aplicables.

"EL INSTITUTO" y "LA INVESTIGADORA" no ofrecerán o pagarán, ni autorizarán una oferta o pago de dinero o cualquier cosa de valor a cualquier otra entidad pública o privada, con el conocimiento o la intención de influir

In any of the cases above, "THE SPONSOR" agrees to bear the outstanding pending settlement, according to the amount set forth in the Budget.

Furthermore, "THE SPONSOR" agrees to reimburse "THE INSTITUTE" for non-recoverable expenses, that is, those expenditures to purchase goods, hiring staff, incurred for the execution of "THE PROTOCOL", provided they are reasonable, they can be verified and they are directly related to this Agreement.

THIRTY-SECOND. FORTUITOUS EVENT OR FORCE MAJEURE. "THE PARTIES" will not be liable for any delays to comply totally or partially the obligations under this Agreement due to force majeure or fortuitous event, understanding this to any present or future event, be it a phenomenon of nature or that it is outside the domain of the will of man, which cannot be foreseen or that even anticipating cannot be avoided. In this sense, none of "THE PARTIES" will have civil liability for damages that may be caused to the counterparty due to breach of this Agreement.

Once these events have been overcome, the fulfillment of the agreed obligations will be resumed, preferably within the agreed scope, where appropriate those agreed by "THE PARTIES" according to the current situation at the time they are resumed.

THIRTY THIRD. BRIBERY AND CORRUPTION. "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall adjust their acts to the provisions in the National Anti-Corruption Act, and other applicable regulations.

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" will not offer or pay, or authorize an offer or payment of any money or anything of value to any other public or private entity, with the knowledge or intent to improperly influence an official act or

[Handwritten signatures and initials]



Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

indebidamente en un acto o decisión oficial que ayude a "EL PATROCINADOR", "LA CRO" o a "EL INSTITUTO" o cualquier Investigador en la obtención de una ventaja indebida, retención inapropiada de negocios o dirección de negocios a cualquier persona o entidad pública o privada relacionadas con su objeto.

"EL INSTITUTO" y "LA INVESTIGADORA" manifiestan que en la medida de sus posibilidades, evitarán que el personal incurra en alguna actividad que esté prohibida por la Legislación Anticorrupción aplicable, incluyendo sobornos, corrupción, recompensas u otras prácticas comerciales corruptas.

TRIGÉSIMA CUARTA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los siguientes anexos:

Anexo A: Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria.

Anexo B: Protocolo de Investigación.

Anexo C: Uso de los Recursos.

Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.

Anexo E: Consentimiento Informado

Anexo F: Carta de Delegación de Facultades

TRIGÉSIMA QUINTA. DOMICILIOS: Todos los avisos y notificaciones que "LAS PARTES" deben darse en relación con el presente Convenio, se harán por escrito y se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, "LAS PARTES" señalan como sus domicilios los siguientes:

El Patrocinador: 300 Third Street, Cambridge, MA 02142, Estados Unidos de America

decision to help "THE SPONSOR", "THE CRO" or "THE INSTITUTE" or any Investigator to obtain an improper advantage, inappropriate retention of business or address business to any person or public or private entity related to its purpose.

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" state that, as far as they can they will prevent, the staff from engaging in any activity that is prohibited by the applicable Anti-Corruption Legislation, including bribery, corruption, rewards or other corrupt business practices.

THIRTY-FOURTH. ANNEXES: The following annexes are part of this Agreement:

Annex A: Favorable opinion from the COFEPRIS through its Sanitary Authorization Committee.

Annex B: Research Protocol.

Annex C: Use of Resources.

Annex D: Authorization from the Relevant Committees.

Annex E: Informed Consent Form:

Annex F: Letter of Delegation of Powers

THIRTY FIFTH. ADDRESSES: All notices and disclosures that "THE PARTIES" must send one another in relation to this Agreement shall be made in writing and sent by certified mail with acknowledgment of receipt or via any other means that will ensure that the addressee receives such notifications. For the above-mentioned purposes, "THE PARTIES" indicate the following addresses:

The Sponsor: 300 Third Street, Cambridge, MA 02142, USA

Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020



Handwritten signatures and initials on the right side of the page.

La CRO: Av. Insurgentes Sur 730, piso 7, Col. Del Valle Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México C.P. 03100.

The CRO: Av. Insurgentes Sur 730, piso 7, Col. Del Valle Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México C.P. 03100.

El Instituto: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

The Institute: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

La Investigadora: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

The Investigator: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

TRIGÉSIMA SEXTA. CONFLICTO DE INTERESES. "LAS PARTES" manifiestan que a la fecha de firma del presente instrumento, no existe conflicto de intereses.

THIRTY SIXTH. CONFLICTS OF INTEREST. "THE PARTIES" declare that, upon the date of signature hereto, there are no conflicts of interest.

Para "EL INSTITUTO" y "LA INVESTIGADORA", conflicto de intereses se entiende como la posible afectación del desempeño imparcial y objetivo de las funciones de los Servidores Públicos, en este caso, el desarrollo de "EL PROTOCOLO" en razón de intereses personales, familiares o de negocios.

For "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR", conflict of interest is understood as the possible effect of impartial and objective performance of duties of Public Officers, in this case, the execution of "THE PROTOCOL" due to personal, family or business interests.

Conforme a lo previsto en el artículo 37 de la Ley General de Responsabilidades Administrativas, "LA INVESTIGADORA" y los investigadores colaboradores, al formar parte de "EL INSTITUTO" y desarrollar de investigación científica, con base en el presente convenio realizan actividades de vinculación con "EL PATROCINADOR" para el desarrollo de "EL PROTOCOLO" y por ende, podrán recibir los beneficios que prevén los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, siempre ajustándose a las disposiciones normativas que rigen a "EL INSTITUTO" y sin que dichos beneficios se consideren como tales para efectos de lo contenido en el artículo 52 de la citada Ley.

As set forth in Article 37 of the General Law of Administrative Responsibilities, "THE PRINCIPAL INVESTIGATOR" and sub-investigators, being part of "THE INSTITUTE" and conducting scientific research, based on this agreement, carry out activities related to "THE SPONSOR" for the execution of "THE PROTOCOL" and therefore they may receive the benefits planned for by the Guidelines for the Administration of Resources of Third Parties Assigned to Finance Research Projects of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, always in line with the regulatory provisions governing "THE INSTITUTE" and these benefits shall not be considered as such for the purposes of Article 52 of this Law.

TRIGÉSIMA SÉPTIMA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA: Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente

THIRTY SEVENTH. JURISDICTION AND AUTHORITY: For the interpretation and completion of this Agreement, and for all matters not expressly provided herein, "THE PARTIES"



Handwritten signature/initials

Handwritten signature/initials

estipulado en el mismo, "LAS PARTES" se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales de la Ciudad de México, por lo tanto renuncian al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

submit to the jurisdiction of the Federal Courts of Mexico City, thereby waiving any jurisdiction which may otherwise apply due to their current or future domicile.

Leído que fue el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México, el 21 de julio de 2020.

Having read this document and having been informed of its scope and contents, "THE PARTIES" involved herein sign and ratify it in three counterparts in Mexico City, on 21 of July 2020.

POR ALNYLAM PHARMACEUTICALS

FOR ALNYLAM PHARMACEUTICALS



**CHERYL SMALL
VICEPRESIDENTE**

**CHERYL SMALL
VICE PRESIDENT**

POR EL INSTITUTO

FOR THE INSTITUTE



**DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ
DIRECTOR GENERAL**

**DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ
GENERAL DIRECTOR**


ASISTE

ASSISTS



**DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN**

**DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR OF RESEARCH**

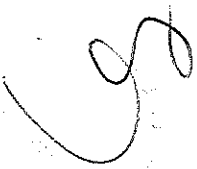


 DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA		 DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO HEAD OF DEPARTMENT OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY	
 DRA. MARÍA ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE BRISEÑO INVESTIGADORA PRINCIPAL		 DR. MARÍA ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE PRINCIPAL INVESTIGATOR	
REVISIÓN JURÍDICA  LCDA. LIZET OREA MERCADO JEFA DEL DEPARTAMENTO ASESORIA JURÍDICA	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO  L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN	LEGAL REVIEW  LCDA. LIZET OREA MERCADO HEAD OF LEGAL COUNSEL DEPARTMENT	APPROVAL FINANCIAL/ ADMINISTRATIVE  L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR OF ADMINISTRATION

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

THE SIGNATURES PRIOR TO THIS DOCUMENT CORRESPOND TO THE CONCERTATION AGREEMENT TO CARRY OUT A PROJECT, OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH HELD BY A PART OF ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC AND FOR THE OTHER THE NATIONAL INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION SALVADOR ZUBIRÁN.






Approved for signature_CS-GG_21-Jul-2020

