

<p>TERCER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONVENIO DE CONCERTACION NÚMERO INCMN/107/08/PI/042/2022 DE FECHA 31 DE MAYO DE 2022, 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 SU DIRECTOR GENERAL EL DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA SEGUNDA PARTE, LA EMPRESA HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC EN ADELANTE “EL PATROCINADOR”, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR PPD INVESTIGATOR SERVICES LLC, QUIEN REALIZA ACTIVIDADES A TRAVÉS DE SU ENTIDAD AFILIADA LOCAL PPD MÉXICO, S.A. DE C.V. REPRESENTADO POR LA C. CECILIA MORENO CANTÚ, EN SU CALIDAD DE APODERADA LEGAL, Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADORA PRINCIPAL EN ADELANTE “LA INVESTIGADORA”; A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ “LAS PARTES”, MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:</p>	<p>THIRD AMENDING AGREEMENT OF COOPERATION AGREEMENT NUMBER INCMN/107/08/PI/042/2022 DATED MAY 31ST 2022, WHICH IS ENTERED INTO BY THE PARTY OF THE FIRST PART, INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN [SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION], HEREINAFTER “THE INSTITUTE,” REPRESENTED HEREIN BY ITS GENERAL DIRECTOR, ITS GENERAL DIRECTOR [sic], DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO, WHO IS ASSISTED BY DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, RESEARCH DIRECTOR; AND THE PARTY OF THE SECOND PART, THE COMPANY HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC, HEREINAFTER “THE SPONSOR,” REPRESENTED HEREIN BY PPD INVESTIGATOR SERVICES LLC, WHO PERFORMS ACTIVITIES THROUGH ITS LOCAL AFFILIATED ENTITY PPD MÉXICO, S.A. DE C.V., REPRESENTED BY MS. CECILIA MORENO CANTÚ, IN HER CAPACITY AS LEGAL REPRESENTATIVE, AND WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DR. TATIANA SOFÍA RODRIGUEZ REYNA AS PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER “THE INVESTIGATOR,” WHO JOINTLY SHALL BE REFERRED TO AS “THE PARTIES,” WHICH ARE SUBJECT TO THE FOLLOWING RECITALS, REPRESENTATIONS, AND CLAUSES:</p>
<p>ANTECEDENTES.</p>	<p>RECITALS.</p>
<p>1. “LAS PARTES” formalizaron el Convenio de Concertación</p>	<p>1. “THE PARTIES” entered into Cooperation Agreement number</p>

Handwritten notes:
 MR6
 ZF
 out

Handwritten mark:
 ✓

Handwritten initials:
 J
 CMS

<p>número INCMN/107/08/PI/042/2022 con fecha 31 de mayo de 2022 en adelante “EL CONVENIO PRINCIPAL”, cuyo objeto es el desarrollo del estudio de investigación clínica (Protocolo) titulado “ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, DE DOSIS REPETIDAS, MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR LA EFICACIA, SEGURIDAD, TOLERABILIDAD Y FARMACOCINÉTICA DE HZN-825 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA DIFUSA”, que se lleva a cabo bajo la supervisión de “EL INVESTIGADOR PRINCIPAL”.</p>	<p>INCMN/107/08/PI/042/2022 dated May 31st 2022, hereinafter “THE MAIN AGREEMENT,” for the purpose of conducting the clinical research study (Protocol) titled “A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, REPEAT-DOSE, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF HZN-825 IN PATIENTS WITH DIFFUSE CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS” conducted under the supervision of “THE PRINCIPAL INVESTIGATOR.”</p>
<p>2. De conformidad con la Cláusula CUARTA de “EL CONVENIO PRINCIPAL en la que se establece que “EL INSTITUTO” conviene con “EL PATROCINADOR” que la vigencia del Convenio será de (02) dos años, contado a partir de la fecha de su firma, misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre “LAS PARTES”, mediante Convenio Modificadorio, siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación, con por lo menos (60) sesenta días naturales de anticipación dicho instrumento jurídico se encuentra vigente hasta el 31 de mayo de 2024.</p>	<p>2. In accordance with Clause Four of “THE MAIN AGREEMENT,” in which it is established that “THE INSTITUTE” agrees with “THE SPONSOR” that the term of the Agreement will be of (02) two years, counted from the date of its signature, which may be extended by mutual agreement between “THE PARTIES”, by means of an Amending Agreement, as long as written notice of the need for its extension is given at least (60) sixty calendar days in advance, said legal instrument is in force until May 31, 2024.</p>
<p>3. Con fecha 16 de noviembre de 2022 “LAS PARTES” formalizaron el primer convenio modificadorio el cual tenía</p>	<p>3. On November 16, 2022 “THE PARTIES” formalized the first amendment agreement which had</p>

Handwritten notes and signatures:
 One
 MFG
 MS
 [Signature]

<p>por objeto modificar el ANEXO “C” del Convenio Principal, por las contraprestaciones económicas validas, por lo que en dicho instrumento jurídico el ANEXO C, fue remplazado en su totalidad.</p> <p>4. Con fecha 12 de mayo de 2023, “LAS PARTES” suscribieron la segunda enmienda, misma que tenía por objeto realizar la modificación del “ANEXO C” que contenía las contraprestaciones económicas validas que tienen el objeto de vincularse legalmente a las partes por lo que se modifica en su totalidad el contenido del que quedo establecido en “EL CONVENIO PRINCIPAL” y el PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO por el ANEXO C que se adjunta a la presente enmienda como parte integrante de la misma, y que sustituye en su totalidad a las versiones previas.</p>	<p>the purpose of modifying ANNEX “C” of the Main Agreement, for the valid economic considerations, so that in said legal instrument ANNEX C was replaced in its entirety.</p> <p>4. On May 12, 2023, “THE PARTIES” subscribed the second amendment, the purpose of which was to modify the “ANNEX C” which contained the valid economic considerations that have the purpose of legally binding the parties; therefore, the content of which was established in “THE MAIN AGREEMENT” and the FIRST AMENDING AGREEMENT is modified in its entirety by the ANNEX C which is attached to this amendment as an integral part of the same, and which replaces in its entirety the previous versions.</p>
<p>DECLARACIONES</p>	<p>REPRESENTATIONS</p>
<p>I. DECLARA “EL INSTITUTO” A TRAVÉS DE SU DIRECTOR GENERAL:</p>	<p>I. “THE INSTITUTE” REPRESENTS THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:</p>
<p>I.1. Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió “EL CONVENIO PRINCIPAL” y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.</p>	<p>I.1. That on the date hereof, the powers with which it signed “THE MAIN AGREEMENT” and will sign this amending agreement are the same and have not been revoked or modified.</p>
<p>I.2 Que ratifica en todas y cada una de las declaraciones de “EL CONVENIO PRINCIPAL”.</p>	<p>I.2 That it ratifies “THE MAIN AGREEMENT” in each and every one of its representations.</p>

MRB

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

CAS

<p>II. DECLARA "EL PATROCINADOR" A TRAVÉS DE SUS APODERADOS LEGALES:</p>	<p>II. "THE SPONSOR" REPRESENTS THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVES:</p>
<p>II.1 Que ratifica en todas y cada una de sus partes el capítulo de declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL"</p>	<p>II.1 That it ratifies "THE MAIN AGREEMENT" in each and every one of its parts in the representations section.</p>
<p>III. DECLARA "EL INVESTIGADOR" POR SU PROPIO DERECHO LO SIGUIENTE:</p>	<p>III. "THE INVESTIGATOR" REPRESENTS THE FOLLOWING ON HER OWN BEHALF:</p>
<p>III.1 Que ratifica en todas y cada una de sus declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>	<p>III.1 That she ratifies "THE MAIN AGREEMENT" in each and every one of its representations.</p>
<p>IV. "LAS PARTES" CONJUNTAMENTE DECLARAN:</p>	<p>IV. "THE PARTIES" JOINTLY REPRESENT:</p>
<p>IV.1 Que, con excepción de lo señalado en el presente convenio, se conocen y ratifican expresamente lo acordado en los capítulos de "Declaraciones" y "Cláusulas" que conforman "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>	<p>IV.1 That, with the exception of the provisions hereof, the provisions of the "Representations" and "Clauses" sections that make up "THE MAIN AGREEMENT" are expressly known and ratified.</p>
<p>IV.2 El presente convenio se suscribe con fundamento en la Cláusula CUARTA de "EL CONVENIO PRINCIPAL" en la que se establece la posibilidad de suscribir convenios modificatorios y SEXTA de "EL CONVENIO PRINCIPAL", en esta cláusula</p>	<p>IV.2 This agreement is signed based on Clause FOURTH of "THE MAIN AGREEMENT" which establishes the possibility of subscribing an amendment and SIXTH of "THE MAIN AGREEMENT", in said clause "THE PARTIES" stipulated that</p>

Handwritten notes and signatures in blue ink on the right margin:
 - A large signature at the top right.
 - The initials "PP" in the middle.
 - The initials "MK" below "PP".
 - A checkmark symbol below "MK".
 - The initials "CMS" at the bottom right.

<p>“LAS PARTES” estipularon que “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 de “EL CONVENIO PRINCIPAL”</p>	<p>“THE SPONSOR” will deliver to “THE INSTITUTE” the resources to carry out “THE PROTOCOL” in accordance with the amounts and time periods established in the use of resources stipulated in APPENDIX C, which forms an integral part of “THE MAIN AGREEMENT.”</p>
<p>CLÁUSULAS.</p>	<p>CLAUSES.</p>
<p>PRIMERA. MODIFICACIÓN DE LA CLAUSULA CUARTA DE “EL CONVENIO PRINCIPAL” RELATIVA A LA VIGENCIA: “LAS PARTES” acuerdan que la vigencia de “EL CONVENIO PRINCIPAL”, se incrementará adicional a los 2 años es decir hasta el 31 de mayo de 2027, contados a partir de la fecha de firma del presente “CONVENIO MODIFICATORIO”.</p>	<p>FIRST. MODIFICATION OF FOURTH CLAUSE OF “THE MAIN AGREEMENT” REGARDING THE TERM: “THE PARTIES” agree that the term of “THE MAIN AGREEMENT” will be increased in addition to the 2 years until May 31, 2027, counted from the date of signature of this “AMENDING AGREEMENT”.</p>
<p>SEGUNDA. MODIFICACIÓN DEL ANEXO C: “LAS PARTES” convienen en realizar la modificación del Anexo C, por lo que se modifica en su totalidad el contenido del “Anexo C” de “EL CONVENIO PRINCIPAL” y se adjunta a la presente enmienda como parte integrante de la misma.</p>	<p>SECOND. MODIFICATION OF APPENDIX C: “THE PARTIES” agree to make the modification to Appendix C, and therefore the content of “Appendix C” of “THE MAIN AGREEMENT” is modified in its entirety and attached to this amendment as an integral part hereof.</p>
<p>Se adjunta a este Convenio modificadorio el Anexo C con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al inserto en “EL CONVENIO PRINCIPAL”.</p>	<p>Attached to this Amending Agreement is Appendix C with the indicated additions, which replaces the one inserted in “THE MAIN AGREEMENT.”</p>

MR6

and

BP

CMAS

<p>TERCERA. VIGENCIA. Este instrumento se formaliza de acuerdo a lo establecido en la Cláusula Quinta del presente convenio modificatorio , así como las firmas de “LAS PARTES” involucradas.</p>	<p>THIRD. TERM. This document shall be formalized in accordance with the provisions of the Clause Five hereof, as well as the signatures of “THE PARTIES” involved.</p>
<p>Las modificaciones acordadas en este convenio modificatorio entrarán en vigor a partir de su fecha de firma hasta la conclusión de la vigencia de este “CONVENIO MODIFICATORIO”.</p>	<p>The modifications agreed in this amending agreement shall come into force from its signature date until the conclusion of the term of “THIS AMENDING AGREEMENT.”</p>
<p>CUARTA. Salvo lo contenido expresamente en este documento, continúan rigiendo para “LAS PARTES”, todas y cada una de las condiciones originales establecidas en “EL CONVENIO PRINCIPAL” y sus anexos que no fueron objeto de modificación por el presente.</p>	<p>FOUR. Except as expressly contained herein, “THE PARTIES” continue to be governed by each and every one of the original conditions set forth in “THE MAIN AGREEMENT” and its appendices that were not hereby subject to modification.</p>
<p>QUINTA. “LAS PARTES” reconocen que el presente modificatorio a “EL CONVENIO PRINCIPAL”, no constituye novación de las obligaciones contenidas en el Convenio y que no existe dolo, error ni violencia o algún vicio del consentimiento en la solución del presente instrumento, por lo que están de acuerdo en todos y cada una de sus antecedentes, declaraciones y cláusulas que lo integran.</p>	<p>FIVE. “THE PARTIES” acknowledge that this amendment to “THE MAIN AGREEMENT” does not constitute a novation of the obligations contained in the Agreement and that there is no fraud, error, or violence or any vice of consent in the solution of this instrument, and therefore they agree to each and every one of its recitals, representations, and clauses that compose it.</p>
<p>SEXTA. En el caso de que alguna de las obligaciones de este convenio</p>	<p>SIX. In the event that any of the obligations of this amending</p>

Handwritten signature

Handwritten initials

Handwritten initials

Handwritten signature and initials

<p>modificatorio no pueda ser ejecutada o sea invalidada por cualquier tribunal de jurisdicción competente, la ejecución y validez de las obligaciones restantes no se verá afectada.</p>	<p>agreement cannot be executed or is invalidated by any court of competent jurisdiction, the performance and validity of the remaining obligations will not be affected.</p>
<p>El presente convenio modificatorio forma parte integrante de “EL CONVENIO PRINCIPAL” y se firma por cuadruplicado en la Ciudad de México, a los 25 días del mes de abril del año dos mil veinticuatro.</p>	<p>This amending agreement forms an integral part of “THE MAIN AGREEMENT” and is signed in four counterparts in Mexico City, on 25 Apr 2024.</p>
<p><i>El resto de esta página se ha dejado en blanco de forma intencionada; los Anexos y la página de firmas irán a continuación.</i></p>	<p><i>The remainder of this page has been intentionally left blank; the Appendices and signature page will follow.</i></p>










POR "EL PATROCINADOR" / ON BEHALD OF "THE SPONSOR"

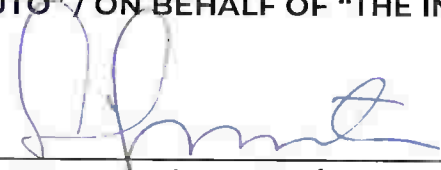


30/may/2024

C. CECILIA MORENO CANTÚ / MS. CECILIA MORENO CANTÚ

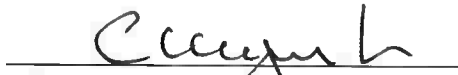
REPRESENTANTE LEGAL DE PPD INVESTIGATOR SERVICES LLC EN REPRESENTACION DEL PATROCINADOR / LEGAL REPRESENTATIVE OF PPD INVESTIGATOR SERVICES LLC IN REPRESENTATION OF THE SPONSOR

POR "EL INSTITUTO" / ON BEHALF OF "THE INSTITUTE"



DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO / DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO
DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

ASISTE / ASSISTANT



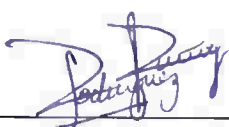
DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, / DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS,
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH DIRECTORATE

bul





DRA. MARINA RULL GABAYET / DR. MARINA RULL GABAYET
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA / HEAD OF THE DEPARTMENT OF IMMUNOLOGY AND RHEUMATOLOGY

POR "LA INVESTIGADORA" / ON BEHALF OF "THE INVESTIGATOR"



DRA. TATIANA SOFÍA RODRIGUEZ REYNA / DR. TATIANA SOFÍA RODRIGUEZ REYNA
INVESTIGADORA RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN / INVESTIGATOR IN CHARGE OF THE RESEARCH PROJECT

[Handwritten marks and stamps on the right margin]

<p>REVISIÓN JURÍDICA / LEGAL REVIEW</p>	<p>VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO FINANCIAL/ADMINISTRATIVE APPROVAL</p>
<p> LCDA. ADELINA MARTÍNEZ TORRES / MS. ADELINA MARTÍNEZ TORRES JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA / HEAD OF THE LEGAL COUNSEL DEPARTMENT</p>	<p> L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA / MR. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN / DIRECTOR OF ADMINISTRATION</p>

<p>LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN A LA ENMIENDA NÚMERO 2 DEL 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, HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC, Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. DE FECHA 25 DE ABRIL DE 2024.</p>	<p>THE SIGNATURES ABOVE CORRESPOND TO AMENDMENT NUMBER 2 OF THE COOPERATION AGREEMENT TO CONDUCT A PROJECT OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH, WHICH IS ENTERED INTO BY THE PARTY OF THE FIRST PART, HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC, AND BY THE PARTY OF THE SECOND PART, INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, DATED 25 APRIL 2024.</p>
---	---

NRG
and
EP

PPD LEGAL

