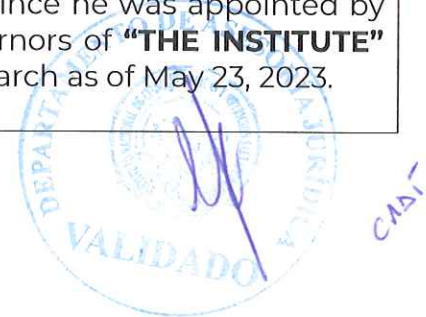


PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONVENIO DE CONCERTACION NÚMERO INCMNSZ/502/8/PI/013/2022 DE FECHA 24 DE FEBRERO DE 2022 QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE, EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR SU DIRECTOR GENERAL, EL DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA SEGUNDA PARTE, UNITED THERAPEUTICS CORPORATION EN ADELANTE "EL PATROCINADOR", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR IQVIA RDS Inc. QUIEN REALIZA ACTIVIDADES A TRAVÉS DE SU ENTIDAD AFILIADA LOCAL EN ADELANTE "LA CRO". REPRESENTADO POR JOSHUA KESLER, EN SU CALIDAD DE APODERADO LEGAL, Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ OROPEZA ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA EN SU CALIDAD DE INVESTIGADOR PRINCIPAL EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ "LAS PARTES", MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:	FIRST AMENDMENT AGREEMENT OF COOPERATION AGREEMENT NUMBER INCMNSZ/502/8/PI/013/2022 DATED FEBRUARY 24 2022 ENTERED INTO BY, ON THE ONE HAND, THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, HEREINAFTER "THE INSTITUTE", REPRESENTED IN THIS ACT BY ITS DIRECTOR GENERAL, DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO WHO IS ASSISTED BY DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR OF RESEARCH; FOR A SECOND PART, UNITED THERAPEUTICS CORPORATION HEREINAFTER "THE SPONSOR", REPRESENTED IN THIS ACT BY IQVIA RDS Inc. WHO CARRIES OUT ACTIVITIES THROUGH ITS LOCAL AFFILIATED ENTITY HEREINAFTER "THE CRO". REPRESENTED BY JOSHUA KESLER, IN HIS CAPACITY AS LEGAL REPRESENTATIVE, AND WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ OROPEZA ATTACHED TO THE DEPARTMENT OF INTENSIVE THERAPY AS THE PRINCIPAL INVESTIGATOR HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR", WHO ACTING TOGETHER SHALL BE REFERRED TO AS "THE PARTIES", WHICH ARE SUBJECT TO THE FOLLOWING BACKGROUND, STATEMENTS AND CLAUSES:
ANTECEDENTES.	RECITALS.
1. "LAS PARTES" formalizaron el Convenio de Concertación número INCMNSZ/502/8/PI/013/2022 con fecha 24 de febrero de 2022 cuyo objeto es el desarrollo del estudio de investigación clínica (Protocolo) titulado "Estudio de evaluación de la eficacia y la seguridad a largo plazo de ralinepag en sujetos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en una extensión abierta (ADVANCE extensión)", Protocolo No. ROR-PH-303 (APD811-303) y Ref. 3291 que se lleva a cabo bajo la supervisión de "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL". 2. De conformidad con la Cláusula Cuarta de "EL	1. "THE PARTIES" entered into Cooperation Agreement number INCMNSZ/502/8/PI/013/2022 dated 24 February 2022 hereinafter "THE MAIN AGREEMENT," for the purpose of conducting the clinical research study (Protocol) titled "A Study Evaluating the long-term efficacy and safety of ralinepag in subjects with (PAH) via an open-label extension (ADVANCE Extension)", Protocol No. ROR-PH-303 (APD811-303) and reference number 3291, conducted under the supervision of "THE PRINCIPAL INVESTIGATOR." 2. In accordance with Clause Fourth of "THE

CONVENIO PRINCIPAL", éste tendrá vigencia de 4 años a partir de la fecha de su firma, vigencia que podrá ser ampliada de común acuerdo entre "LAS PARTES".	MAIN AGREEMENT," said agreement is valid until 4 years from the date of its signature, which may be extended by mutual agreement between "THE PARTIES."
DECLARACIONES	REPRESENTATIONS
I. DECLARA "EL INSTITUTO" A TRAVÉS DE SU DIRECTOR GENERAL:	I. "THE INSTITUTE" REPRESENTS THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:
I.1. Que el Dr. David Kershenobich Stalnikowitz fungió como "Director General" en "EL CONVENIO PRINCIPAL" y que, para los efectos del presente instrumento, tomará dicho cargo el Dr. Doctor José Sifuentes Osornio, Director General el cual cuenta con las facultades necesarias para representar en dicha calidad a "EL INSTITUTO".	I.1. That Dr. David Kershenobich Stalnikowitz acted as "Director General" in "THE MAIN AGREEMENT" and that, for the purposes of this instrument, Dr. José Sifuentes Osornio, Director General, will take said position and has the necessary powers to represent "THE INSTITUTE" in said capacity.
I.2 Que el Dr. Doctor José Sifuentes Osornio, acredita su cargo como Director General de "EL INSTITUTO" mediante nombramiento de fecha 18 de junio de 2022, expedido por el Doctor Jorge Alcocer Varela, Secretario de Salud, mismo que fue protocolizado en el acta número 154,191 del 5 de julio de 2022, ante la fe del Lic. Ignacio Soto Borja y Anda, Titular de la Notaría Pública No. 129 del Distrito Federal, hoy de la Ciudad de México; por lo que en tal carácter, de conformidad con los artículos 22, fracción I y 59, fracción I de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales y artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud tiene facultades para representar en este acto a "EL INSTITUTO".	I.2 That Dr. Doctor José Sifuentes Osornio, accredits his position as General Director of "THE INSTITUTE" by means of appointment dated June 18, 2022, issued by Doctor Jorge Alcocer Varela, Secretary of Health, same that was protocolized in the record number 154,191 of July 5, 2022, before the faith of Lic. 129 of the Federal District, today of the City of Mexico; reason why in such character, in accordance with articles 22, section I and 59, section I of the Federal Law of the Parastatal Entities and article 19, section I of the Law of the National Institutes of Health has faculties to represent in this act to "THE INSTITUTE".
I.3 Que el Dr. Gerardo Gamba Ayala, fungió como Director de Investigación en el "CONVENIO PRINCIPAL" y que, para los efectos del presente instrumento, tomará dicho cargo el Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, el cual cuenta con las facultades necesarias para representar en dicha calidad a "EL INSTITUTO".	I.3 That Dr. Gerardo Gamba Ayala, served as Research Director in the "MAIN AGREEMENT" and that, for the effects of the present instrument, Carlos Alberto Aguilar Salinas MD, who has the necessary faculties to represent "THE INSTITUTE" in said capacity, will take said position.
I.4 Que el Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, se encuentra debidamente facultado toda vez que fue nombrado por la H. Junta de Gobierno de "EL INSTITUTO" como Director de Investigación a partir del 23 de mayo de 2023.	I.4 That Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas is duly empowered since he was appointed by the Board of Governors of "THE INSTITUTE" as Director of Research as of May 23, 2023.



II. DECLARA "EL PATROCINADOR" A TRAVÉS DE SUS APODERADOS LEGALES:	II. "THE SPONSOR" REPRESENTS THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVES:
II.1 Que ratifica en todas y cada una de sus partes el capítulo de declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL"	II.1 That it ratifies "THE MAIN AGREEMENT" in each and every one of its parts in the representations section.
III. DECLARA "EL INVESTIGADOR" POR SU PROPIO DERECHO LO SIGUIENTE:	III. "THE INVESTIGATOR" REPRESENTS THE FOLLOWING ON HER OWN BEHALF:
III.1 Que ratifica en todas y cada una de sus declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL" .	III.1 That she ratifies "THE MAIN AGREEMENT" in each and every one of its representations.
IV. "LAS PARTES" CONJUNTAMENTE DECLARAN:	IV. "THE PARTIES" JOINTLY REPRESENT:
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" .	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.
IV.2 El presente convenio se suscribe con fundamento en la Cláusula Tercera de "EL CONVENIO PRINCIPAL" , en esta cláusula estipula que "LA CRO" en representación de "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."	IV.2 This agreement is signed based on Clause Third of "THE MAIN AGREEMENT," in said clause "THE PARTIES" stipulated that "THE CRO" on behalf of "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."
CLÁUSULAS.	CLAUSES.
PRIMERA. MODIFICACIÓN DEL PRESUPUESTO DEL ANEXO C	FIRST. AMENDMENT TO THE OF ANNEX C
SEGUNDA. MODIFICACIÓN DEL ANEXO C "LAS PARTES" acepta cambiar la frecuencia de pago y los datos bancarios del "Anexo C" , y por lo tanto, el "Anexo C" del "CONVENIO PRINCIPAL" se elimina en su totalidad y se reemplaza por el Apéndice C adjunto a este Acuerdo.	SECOND. MODIFICATION OF APPENDIX C: "THE PARTIES" agree to change the payment frequency and bank details in Annex C, and therefore "Appendix C" of "THE MAIN AGREEMENT" is hereby deleted in its entirety and replaced by Appendix C attached to this Agreement.
Se adjunta a este Convenio modificadorio el Anexo C con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al inserto en "EL CONVENIO PRINCIPAL" .	Attached to this Amendment Agreement is Appendix C with the indicated additions, which replaces the one inserted in "THE MAIN AGREEMENT."



CND

TERCERA. VIGENCIA. Este documento tendrá vigencia toda vez que ha sido formalizado de acuerdo a lo establecido en la Cláusula Cuarta del presente documento, así como las firmas de "LAS PARTES" involucradas.	THIRD. TERM. This document shall be effective once it has been formalized in accordance with the provisions of Clause Fourth of this document, as well as the signatures of "THE PARTIES" involved.
Las modificaciones acordadas en este convenio modificatorio entrarán en vigor a partir de su fecha de firma hasta la conclusión de la vigencia de "EL CONVENIO PRINCIPAL".	The modifications agreed in this amendment agreement shall come into force from its signature date until the conclusion of the term of "THE MAIN AGREEMENT."
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.	FOURTH. 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.
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.	FIFTH. "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.
SEXTA. En el caso de que alguna de las obligaciones de este convenio 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.	SIXTH. In the event that any of the obligations of this amendment 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.
SEPTIMA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA. Para la interpretación y cumplimiento del presente Primer Convenio Modificatorio, así como para todo aquello que no esté estipulado en el mismo, las partes se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federal Competentes en la Ciudad de México, renunciando expresamente al fuero que pudiera corresponderles en razón de sus domicilios presentes, futuros o el de la ubicación de sus bienes.	SEVENTH. JURISDICTION AND COMPETENCE. For the interpretation and enforcement of this First Amendment Agreement, as well as for all matters not stipulated herein, the parties submit to the jurisdiction of the Competent Federal Courts in Mexico City, expressly waiving any jurisdiction that may apply to them based on their present or future addresses or the location of their assets.
El presente convenio modificatorio forma parte integrante de "EL CONVENIO PRINCIPAL" y se firma por cuadruplicado en la Ciudad de México, a los 02 días de octubre del año dos mil veinticinco.	This amendment agreement forms an integral part of "THE MAIN AGREEMENT" and is signed in four counterparts in Mexico City, on 02 day of October of the year two thousand twenty-five.



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

Joshua Kesler
Associate Director
Country Site Activation
IQVIA RDS, Inc.
17 Oct-2025

JOSHUA KESLER

REPRESENTANTE LEGAL / LEGAL REPRESENTATIVE

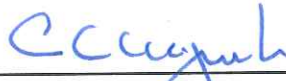
POR "EL INSTITUTO" / ON BEHALF OF "THE INSTITUTE"



DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

ASISTE / ASSISTANT



DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH DIRECTORATE



DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA / HEAD OF THE
DEPARTMENT OF INTENSIVE THERAPY



POR "EL INVESTIGADOR" / ON BEHALF OF "THE INVESTIGATOR"

DR. JOSE LUIS HERNANDEZ OROPEZA

INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN /
INVESTIGATOR IN CHARGE OF THE RESEARCH PROJECT

REVISIÓN JURÍDICA /
LEGAL REVIEW

LCDa. MARÍA FÉLIX JIMÉNEZ MONTERO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA /
HEAD OF THE LEGAL COUNSEL DEPARTMENT

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN A LA ENMIENDA NÚMERO 1 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, UNITED THERAPEUTICS CORPORATION REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR IQVIA RDS INC. Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN DE FECHA 02 DE OCTUBRE DE 2025

THE SIGNATURES ABOVE CORRESPOND TO AMENDMENT NUMBER 1 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, UNITED THERAPEUTICS CORPORATION REPRESENTED IN THIS ACT BY IQVIA RDS INC. , AND BY THE PARTY OF THE SECOND PART, INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, DATED AUGUST 11, 2025.



CMS