

13-000000-00000000

English Version	Spanish version
Amendment 1 to the Research Agreement signed on December, 23th 2022	Primera Enmienda al Acuerdo de Investigación suscrito el 23 de diciembre de 2022
Between: INSTITUT ROCHE , a simplify joint-stock company (SAS), with a capital of 500.000 euros, having its registered office at 4 cours de l'île Seguin, 92650 Boulogne Billancourt Cedex, France, registered under the n° 529 235 749 in the Trade Register of Nanterre, Represented by Magnus FONTES, General Manager, Hereinafter referred to as "Institut" And Roche International Ltd. (Sucursal Montevideo), a company, having its registered office at World Trade Center Torre 4, Dr. Luis Bonavita 1266, 11300 Montevideo, Departamento de Montevideo, Uruguay, Represented by Nathalie Leclerc and Bruno Bertolotti, authorized representatives, duly authorized to represent UY Roche, Hereinafter referred to as the "UY Roche" And Institut Pasteur de Montevideo , a Uruguayan non-profit foundation, having its registered office at Mataojo 2020, 11400 Montevideo, Departamento de Montevideo, Uruguay, represented by Carlos BATTHYÁNY, Executive Director, duly authorized to represent IP MONTEVIDEO, Hereinafter referred to as the "IP Montevideo" And Universidad de la República , a uruguayan public university, having its registered office in 18 de julio 1849 - Montevideo, Uruguay, Represented by Rodrigo Arim, Rector. And	Por y entre: INSTITUT ROCHE , una sociedad anónima simplificada (SAS), con un capital de 500.000 euros, con domicilio fiscal en 4 Cours de l'île Seguin, 92650 Boulogne Billancourt Cedex, Francia, registrada bajo el N.º 529 235 749 en el Registro de comercio de Nanterre, Representada por Magnus Fontes, gerente general, En adelante denominada "Institut" Y Roche International Ltd. (Sucursal Montevideo), una compañía, con domicilio fiscal en World Trade Center Torre 4, Dr. Luis Bonavita 1266, 11300 Montevideo, Departamento de Montevideo, Uruguay, representada por Nathalie Leclerc y Bruno Bertolotti, representantes autorizados, debidamente autorizados para representar a Uy Roche, En adelante denominado "Uy Roche" Y Institut Pasteur de Montevideo , una fundación uruguaya sin fines de lucro, que tiene su domicilio registrado en Mataojo 2020, 11400 Montevideo, Departamento de Montevideo, Uruguay, representada por Carlos Batthyány, director ejecutivo, debidamente autorizado para representar a IP Montevideo, En lo sucesivo denominada "IP Montevideo" Y Universidad de la República , una universidad pública uruguaya, que tiene su oficina registrada en 18 de Julio 1849 - Montevideo, Uruguay, representada por Rodrigo Arim Ihlenfeld, Rector. Y El Prof. Dr. Arturo Briva, Decano de la Facultad de Medicina

Prof. Dr. Arturo Briva, dean of Faculty of Medicine. Hereinafter referred to as the "Udelar". Institut, UY Roche, Udelar and IP Montevideo shall hereinafter be referred to individually as a "Party" and together as the "Parties". WHEREAS, the Parties entered into a collaboration research agreement ((Ref# 2018HEM001) signed on December 23rd, 2022 (hereinafter referred to as the "Agreement"), to conduct the research program entitled: ""<i>The role of the inflammasome inhibitor Tmem176B in antitumoral immune responses triggered by immune checkpoint Blockers</i>" (the "Research"). WHEREAS, the Parties desire to amend the Agreement as set forth in the present amendment n°1 (hereinafter referred to as "Amendment") in order to modify payment terms and to update the research plan. NOW THEREFORE, in consideration of the covenants and conditions contained herein, the Parties agree as follows: Article 1. Modification of the Article 7 of the Agreement "PAYMENT" The provisions of the Article 7 "Payment" are cancelled and replaced by the followings: <i>"7.1 In consideration for the performance of the Research, IP Montevideo shall receive from Institut and UY Roche a total amount of one hundred and fifty thousand (150,000) euros net of taxes (consisting of: (i) 100,000 euros by Institut; and, (ii) 50,000 euros by UY Roche).</i> <i>The price of this Agreement is net of any tax, withholding tax or any other imposition of any nature whatsoever. In the event that a withholding tax is due under this Agreement, this withholding tax will be due by Institut in addition to the price mentioned in the Agreement. The withholding tax will be paid by</i>	En lo sucesivo denominada "Udelar". Institut, Uy Roche, Udelar e IP Montevideo se referirán individualmente de aquí en adelante en el presente como una "Parte" y juntas como las "Partes". CONSIDERANDO que las Partes celebraron un acuerdo de colaboración en materia de investigación ((Ref# 2018HEM001) suscripto el 23 de diciembre de 2022 (en lo sucesivo, el "Acuerdo"), para llevar a cabo el programa de investigación titulado: "<i>El papel del inhibidor de inflammasoma TMEM176B en las respuestas inmunes antitumorales desencadenadas por los bloqueadores de puntos de control inmunes</i>" (la "Investigación"). CONSIDERANDO que las Partes desean modificar el Acuerdo según lo establecido en la presente enmienda n°1 (en lo sucesivo, la "Enmienda") a fin de modificar las condiciones de pago y actualizar el plan de investigación. POR LO TANTO, teniendo en cuenta los términos y las condiciones incluidas en el presente, las Partes acuerdan lo siguiente: Artículo 1. Modificación del artículo 7 del Acuerdo, "PAGO". Las disposiciones del artículo 7, "Pago" quedan anuladas y sustituidas por las siguientes: <i>"7.1 En contraprestación para el cumplimiento de la Investigación, IP Montevideo recibirá de Institut y UY Roche un monto total de ciento cincuenta mil (150.000) euros excluyendo impuestos (conformado por: (i) 100.000 euros por Institut; y, (ii) 50.000 euros por UY Roche).</i> <i>El precio de este Acuerdo es neto de impuestos, retenciones o cualquier otra imposición de cualquier naturaleza en absoluto. En el caso de que en virtud del presente Acuerdo deba efectuarse una retención a cuenta, ésta será adeudada por el Institut además del precio mencionado en el Acuerdo. El Institut pagará la</i>
---	---

Institut directly to the competent tax authority.

7.2 **Institut and UY Roche** will pay the amount as set forth hereinafter to **IP Montevideo** upon the achievement of the milestones as follows and after the approval of **Institut and UY Roche Scientist(s)**:

TABLE MILESTONE

Milestones	Deliverables	Amount/Payer	Expected date
1	Signature of the Agreement/Start of the Research	Twenty-five thousand (25 000) euros/ UY Roche	February 2023 (Milestone paid)
2	Work Package 1: Study whether and how Boritinib regulates T cell exhaustion in PD-1 blockade. Intermediary Report 1: 1.1 Study of CD8+ T cell exhaustion in animals treated with anti-PD1± Boritinib 1.2 Assess T cell exhaustion in WT vs Tmem176b-/- vs Tmem176b-/-/-Casp1-/- animals 1.3 Study the role of IL-17 in	Fifty thousand (50 000) euros/ Institut Roche	October 2024

retención directamente a la autoridad fiscal competente.

7.2 **Institut y UY Roche** pagarán el monto, tal como se establece a continuación a **IP Montevideo** tras el logro de los hitos de la siguiente manera y después de la aprobación del/los científico/s del **Institut y de UY Roche**:

TABLA DE HITOS

Hitos	Resultados	Importe/Pagado or	Fecha prevista
1	Signature of the Agreement/Start of the Research	Twenty-five thousand (25 000) euros/ UY Roche	February 2023 (Milestone paid)
2	Work Package 1: Study whether and how Boritinib regulates T cell exhaustion in PD-1 blockade. Intermediary Report 1: 1.4 Study of CD8+ T cell exhaustion in animals treated with anti-PD1± Boritinib 1.5 Assess T cell exhaustion in WT vs Tmem176b-/- vs Tmem176b-/-/-Casp1-/- animals 1.6 Study the role of IL-17 in modulation of	Fifty thousand (50 000) euros/ Institut Roche	October 2024

	modulation of exhausted T cells by Boritinib plus anti PD-1 therapy.				exhausted T cells by Boritinib plus anti PD-1 therapy.		
3	Work package 2: Study whether and how Th17 cells modulate T cell exhaustion in through Tmem176b-dependent mechanisms. Intermediary report 2 2.1 Study the impact of Th17-related cytokines in subsets of exhausted T cells in an in vitro test. 2.2 Study subsets of exhausted CD8+ T cells in animals transferred with WT or Tmem176b-/- Th17 cells. 2.3 Assess the correlation between TMEM176B expression in Th17 cells with CD8+ T cell exhaustion in tumor biopsies from patients treated with PD-1/PD-L1.	Twenty five thousand (25 000) euros/ UY Roche	October 2024	3	Work package 2: Study whether and how Th17 cells modulate T cell exhaustion in through Tmem176b-dependent mechanisms. Intermediary report 2 2.1 Study the impact of Th17-related cytokines in subsets of exhausted T cells in an in vitro test. 2.2 Study subsets of exhausted CD8+ T cells in animals transferred with W/T or Tmem176b-/- Th17 cells. 2.3 Assess the correlation between TMEM176B expression in Th17 cells with CD8+ T cell exhaustion in tumor biopsies from patients treated with PD-1/PD-L1.	Twenty five thousand (25 000) euros/ UY Roche	October 2024
4	Work package 3: Study immune-regulatory and metabolic pathways controlled by TMEM176B in Th17 cells. Intermediary report	Forty thousand (40 000) euros/ Institut Roche	February 2025	4	Work package 3: Study immune-regulatory and metabolic pathways controlled by TMEM176B in Th17 cells. Intermediary report 3	Forty thousand (40 000) euros/ Institut Roche	February 2025

	3				
	3.1 Study how intrinsic TMEM176B expression in Th17 cells influences its transcriptional profile				
	3.2 Add insights into the metabolic impact of Tmem176b intrinsic expression in Th17 lymphocytes				
5	Final Report	Ten thousand (10 000) euros/ Institut Roche	August 2025		

7.3 **Institut** and/or **UY Roche** shall not be obligated to make any additional payments to **IP Montevideo**, unless such excess amount(s) has been agreed upon in advance and in writing by **Institut** and/or **UY Roche**, respectively.

7.4 The amounts paid by **Institut or UY Roche** to **IP Montevideo** is an all-inclusive payment that includes, but is not limited to any related costs of the Research, overhead, consumables, salaries, equipment, support functions, travel and meeting costs, taxes and additional costs such as packaging, transport and insurance.

7.5 Other input to the Research will be provided in the form of in-kind contribution and experimental work performed by the Parties, as set forth herein.

7.6 Any material revision of the Research that may give rise to a revision of the contractual sums indicated above shall require mutual written agreement between the Parties.

7.7 The amount set forth in this Article by **Institut** and **UY Roche** shall satisfy all of **Institut's** and **UY Roche's** payment obligations to **IP Montevideo**, and no other amount shall

	3.1 Study how intrinsic TMEM176B expression in Th17 cells influences its transcriptional profile				
	3.2 Add insights into the metabolic impact of Tmem176b intrinsic expression in Th17 lymphocytes				
5	Final Report	Ten thousand (10 000) euros/ Institut Roche	August 2025		

7.3 **Institut** y/o **UY Roche** no estarán obligadas a realizar ningún pago adicional a **IP Montevideo**, a menos que dicho monto en exceso haya sido acordado previamente y por escrito por **Institut** y/o **UY Roche**, respectivamente.

7.4 La remuneración pagada por **Institut o UY Roche a IP Montevideo** es un pago integral que incluye, entre otros, los costos relacionados con la Investigación, gastos de administración, consumibles, salarios, equipos, funciones de apoyo, costos de viajes y reuniones, impuestos y costos adicionales como embalaje, transporte y seguro.

7.5 Otras aportaciones a la Investigación se realizarán en forma de contribuciones en especie y trabajo experimental realizado por las Partes, según lo establecido en el presente documento.

7.6 Cualquier revisión material de la Investigación que pueda dar lugar a una revisión de las sumas contractuales indicadas anteriormente requerirá un acuerdo mutuo por escrito entre las partes.

7.7 El monto establecido en este artículo por **Institut** y **Uy Roche** satisfará todas las obligaciones de pago de **Institut y Uy Roche a**

be required from Institut, UY Roche and any of its Affiliates.” The provisions of the Article 7.8 are cancelled and replaced by the followings: 7.8 For amounts paid by Institut (as detailed in Article 7.2), these amounts will be paid within forty-five (45) days by bank transfer to the account of IP Montevideo after receipt by Institut of an appropriate invoice. The remuneration will be paid to the following bank: Final beneficiary: INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO Account number EUROS : 7130037 Mataojo 2020, Montevideo, Uruguay Beneficiary bank: Banco Itaú Uruguay S.A. Zabala 1463, Montevideo, Uruguay Swift code: ITAUUYMM Intermediary bank: Standard Chartered Bank Ciudad: Frankfurt Swift code: SCBLDEFX For amounts paid by UY Roche (as detailed in Article 7.2), these amounts will be paid within thirty (30) days by bank transfer to the account of IP Montevideo after receipt by UY Roche of an appropriate invoice. For amounts paid by UY Roche, payments will be made in United States dollars (USD). The exchange rate applicable for determining the equivalent amount in USD shall be based on the exchange rate provided by the Uruguayan Central Bank (BCU) as of the date of the invoice. 7.9 IP Montevideo shall address and send its invoices (with the bank account details) to: - Institut Roche attn : Nathalie Etienne - 4 Cours de l'île Seguin, 92650 Boulogne Billancourt Cedex nathalie.etienne@roche.com Each invoice must contain: - IP Montevideo's name and address;	IP Montevideo, y no se exigirá ningún otro monto de Institut, Uy Roche y cualquiera de sus Filiales ». Las disposiciones del artículo 7.8 quedan anuladas y sustituidas por las siguientes: 7.8 Para los montos pagados por Institut (según se detalla en el artículo 7.2), dichos importes se abonarán en un plazo de cuarenta y cinco (45) días mediante transferencia bancaria a la cuenta de IP Montevideo tras la recepción por Institut de la correspondiente factura. La remuneración se abonará a la siguiente entidad bancaria: Final beneficiary: INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO Account number EUROS : 7130037 Mataojo 2020, Montevideo, Uruguay Beneficiary bank: Banco Itaú Uruguay S.A. Zabala 1463, Montevideo, Uruguay Swift code: ITAUUYMM Intermediary bank: Standard Chartered Bank Ciudad: Frankfurt Swift code: SCBLDEFX Para los montos pagados por UY Roche (según se detalla en el artículo 7.2), dichos importes se pagarán dentro de treinta (30) días mediante transferencia bancaria a la cuenta de IP Montevideo con posterioridad a la recepción por UY Roche de una factura adecuada. Para importes pagados por UY Roche, los pagos se efectuarán en dólares estadounidenses (USD). La tasa de cambio aplicables para la determinación del monto equivalente en dólares estadounidenses se basará en la tasa de cambio brindada por el Banco Central de Uruguay (Uruguayan Central Bank (BCU)) a partir de la fecha de la factura. 7.9 IP Montevideo deberá dirigir y enviar sus facturas (con los detalles de la cuenta bancaria) a: - Institut Roche Attn: Nathalie Etienne - 4 Cours de l'île Seguin, 92650 Boulogne Billancourt Cedex
---	--

- the time period to which the invoice relates; - a description of activities for which payment is sought, in reasonable detail; - the amount invoiced; - VAT number, if VAT is charged; - bank account information to which payment shall be made; - the name of Institut Scientist; - Research title; and - Agreement reference of Institut: Research Agreement_Institut – Roche – IP Montevideo_ - UdelaR 2022 - UY Roche Roche International Ltd, World Trade Center Torre 4, Dr. Luis Bonavita 1266, 11300 Montevideo, Departamento de Montevideo, Uruguay, RUT 210101830017. Invoices to UY Roche should be sent to uruguay.facturas@roche.com, following receipt of a purchase order by UY Roche. Purchase order number should be indicated in the invoices. 7.10 In the event Institut sends a purchase order (with the following IP Montevideo's reference of the Agreement: Research Agreement_Institut – Roche – IP Montevideo_ - UdelaR 2022) to IP Montevideo (Mataojo 2020, 25220910, abentacor@pasteur.edu.uy), IP Montevideo will send, upon receipt of this said purchase order, an invoice to Institut in accordance with the terms and conditions presented herein Art. 5." Article 2. General Provisions	nathalie.etienne@roche.com Cada factura debe contener: - nombre y dirección de IP Montevideo; - el período al que se relaciona la factura; - una descripción de las actividades por las que se solicita el pago, con un detalle razonable; - el monto facturado; - Número de IVA, si se carga el IVA; - Información de la cuenta bancaria a la que se realizará el pago; - El nombre del científico del Institut; - Título de la investigación; y - Referencia del Acuerdo del Institut: Research Agreement_Institut – Roche – IP Montevideo_ - UdelaR 2022 - UY Roche Roche International Ltd, World Trade Center Torre 4, Dr. Luis Bonavita 1266, 11300 Montevideo, Departamento de Montevideo, Uruguay, RUT 210101830017. Las facturas a UY Roche deberían enviarse a uruguay.facturas@roche.com, con posterioridad a la recepción de una orden de compra por UY Roche. La orden de compra debería indicarse en las facturas. 7.10 En el caso que Institut envíe una orden de compra (con la siguiente referencia de IP Montevideo del Acuerdo: Research Agreement_Institut – Roche – IP Montevideo_ - UdelaR 2022) a IP Montevideo (Mataojo 2020, 25220910, abentacor@pasteur.edu.uy), IP Montevideo enviará, al recibir dicha orden de compra, una factura l Institut de conformidad con los términos y las condiciones aquí presentadas, art. 5. Artículo 2. Disposiciones generales Los términos que comienzan con mayúscula en la presente Enmienda 1 tendrán el significado
---	---

The terms starting with a capital letter in this Amendment 1 shall have the meaning defined in the Agreement. All other clauses of the initial Agreement and any amendments thereto, not modified by the provisions of the Amendment, remain unchanged. In the event of any inconsistency between the Amendment and the Agreement or any amendments thereto, Amendment provisions shall prevail. Where applicable, the existence and the budget of the Amendment will be made public by Institut in accordance with the provisions of Decree No. 2016-1939 of December 28, 2016. IP Montevideo undertake, if necessary, to provide to Institut all useful information for this purpose. The Amendment enters retroactively into force on December 23rd, 2022 ("the Effective Date") and will apply until the term of the Agreement, say to that thirty (30) months after the Effective Date. IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have caused the Agreement to be executed by their duly authorized officers. The Parties agree that the signature by DocuSign will have the same force and legal effect as the exchange of original signatures.	definido en el Acuerdo. Todas las demás cláusulas del Acuerdo inicial y de cualquier enmienda al mismo, no modificadas por las disposiciones de la Enmienda, permanecen inalteradas. En caso de incoherencia entre la Enmienda y el Acuerdo o cualquiera de sus enmiendas, prevalecerán las disposiciones de la Enmienda. En su caso, Institut hará pública la existencia y el presupuesto de la Enmienda de conformidad con lo dispuesto en el Decreto N° 2016-1939 de 28 de diciembre de 2016. IP Montevideo se compromete, en caso necesario, a facilitar a o toda la información útil a tal efecto. La Enmienda entra en vigor con carácter retroactivo el 23 de diciembre de 2022 ("la Fecha de Entrada en Vigor") y se aplicará hasta el plazo del Acuerdo, es decir, treinta (30) meses después de la Fecha de Entrada en Vigor. EN PRUEBA DE CONFORMIDAD, las Partes del presente ordenan la suscripción del presente Acuerdo por sus funcionarios debidamente autorizados. Las Partes acuerdan que la firma por DocuSign tendrá la misma fuerza y efecto legal que el intercambio de firmas originales.

Institut Roche

IP Montevideo

Date/Fecha: 14-Oct-2024

Date/Fecha: 23-oct.-2024

Signed by: *Magnus fontes*
Signature/Firma: 
Name/Nombre: Magnus fontes
Title/Cargo: General Manager

Firmado por: *Carlos Batthyány*
Signature/Firma: 
Name/Nombre: Carlos BATTHYÁNY
Title/Cargo: Executive Director

Roche International Ltd. (Sucursal UDELAR: Montevideo

Date/Fecha: 16-Oct-2024

Date/Fecha: 06-nov.-2024

Signed by: *Nathalie Leclerc*
Signature/Firma: 
Name/Nombre: Nathalie LECLERC
Title/Cargo: General Manager

Firmado por: *Rodrigo Arim Ihlenfeld*
Signature/Firma: 
Name/Nombre: Rodrigo Arim Ihlenfeld
Title/Cargo: Rector, Universidad de la República

Date/Fecha: 18-Oct-2024

Date/Fecha 06-nov.-2024

Signed by: *Bruno Bertolotti*
Signature/Firma: 
Name/Nombre: Bruno BERTOLOTTI
Title/Cargo: LTO head One Roche and & Policy Pharma Chapter Lead

Firmado por: *Arturo Briva*
Signature/Firma: 
Name/Nombre: Arturo BRIVA
Title/Cargo: Decano
Facultad de Medicina , Universidad de la República