

ADDENDA 1

ACUERDO COOPERATIVO
INTERNACIONAL PARA LA BUSQUEDA
DE DONANTES

ACCESO Y DISTRIBUCION DE LAS
UNIDADES DE SANGRE DEL CORDÓN
INVESTIGACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS (IND) - REQUISITOS
RELACIONADOS

Los siguientes términos y condiciones en esta Addenda 1, se aplicarán al Acuerdo de Cooperación Internacional de Búsqueda de Donantes ("Acuerdo"), en el caso de que el Registro Cooperativo proceda a distribuir unidades sin licencia, criopreservadas de CPH de sangre de cordón (CB) a través del NMDP.

Responsabilidades de nuevo fármaco
en investigación

A. Generales – Los trasplantes de sangre del cordón umbilical efectuados en relación con este Acuerdo, se llevarán a cabo de conformidad con la solicitud N° BB-IND 7555 de Investigación de Nuevas Drogas con el nuevo fármaco en investigación del NMDP (IND) N ° BB-IND 7555 (IND "sangre de cordón umbilical"). Las secciones de BB-IND # 755 relevantes a los registros internacionales y bancos se incorporan a este Acuerdo por referencia.

ADDENDUM 1

COOPERATIVE INTERNATIONAL
DONOR
SEARCH AGREEMENT

CORD BLOOD UNIT ACCESS AND
DISTRIBUTION
INVESTIGATIONAL NEW DRUG (IND)
- RELATED REQUIREMENTS

The following terms and conditions under this Addendum 1 shall apply to this Cooperative International Donor Search Agreement ("Agreement") in the event the Cooperative Registry elects to distribute unlicensed Cryopreserved HPC(CB) units ("CBUs") through the NMDP.

Investigational New Drug
Responsibilities

A. General – Umbilical Cord Blood transplants performed in connection with this Agreement will be performed pursuant to the NMDP's Investigational New Drug (IND) Application No. BB-IND 7555 (the "Cord Blood IND"). The Sections of BB-IND # 7555 relevant to international registries and banks are hereby incorporated into this Agreement by reference.



El objetivo principal de NMDP, es patrocinar una IND para apoyar el acceso de pacientes pediátricos y adultos y la distribución de unidades de células progenitoras hematopoyéticas criopreservadas (CPH) de sangre de cordón umbilical (CB) sin licencia de los Estados Unidos ("EE.UU."), y de bancos internacionales de sangre del cordón umbilical cuando tales unidades no poseen licencia de acuerdo con 21 CFR 601, y cuando un trasplante de sangre del cordón umbilical compatible en el sistema leucocitario humano (HLA) sea necesario para el tratamiento de un paciente de EE.UU. con una enfermedad grave o potencialmente mortal, y no exista un tratamiento alternativo satisfactorio.

El NMDP, a partir del día 20 de octubre de 2011, activará el nuevo protocolo bajo el título Sangre de Cordón IND, titulado 10-CBA: *Acceso a Protocolo Multicentrico y de Distribución de Unidades Criopreservadas Sin Licencia de Sangre de Cordón (CBU) para el Trasplante en Pacientes Pediátricos y Adultos con Enfermedades Malignas Hematológicas y Otras Indicaciones ("Protocolo 10-CBA")*. "Protocolo 10-CBA" se incorpora a este Acuerdo por referencia.

Las siguientes entidades tendrán las funciones en el Protocolo 10-CBA, para apoyar el acceso a las unidades sin licencia de EE.UU., y fuentes internacionales, para los pacientes de EE.UU.:

NMDP's primary objective is to sponsor an IND to support pediatric and adult patient access and distribution of unlicensed Cryopreserved Hematopoietic Progenitor Cells, Cord Blood HPC(CB) Units from both United States ("U.S.") and international cord blood banks when such units are not licensed in accordance with 21 CFR 601 and when a suitable human leukocyte antigen (HLA) matched cord blood transplant is needed for the treatment of a U.S. patient with a serious or life-threatening disease or condition and there is no satisfactory alternative treatment.

On or prior to October 20, 2011, NMDP will activate the new protocol under the Cord Blood IND entitled 10-CBA: *A Multicenter Access and Distribution Protocol for Unlicensed Cryopreserved Cord Blood Units (CBUs) for Transplantation in Pediatric and Adult Patients with Hematologic Malignancies and Other Indications ("Protocol 10-CBA")*. "Protocol 10-CBA" is hereby incorporated into this Agreement by reference.

The following entities will hold the following roles in the Protocol 10-CBA to support access to unlicensed units from U.S. and international sources for U.S. patients:



Patrocinador: NMDP
Investigadores Principales: Médicos de U.S. EE UU que efectúan trasplantes
Sponsor: NMDP
Principal Investigators: U.S. Transplant physicians
Sitios de investigación: Centros de trasplante de EE.UU.
Investigative Sites: U.S. transplant centers
Participantes del estudio: Receptores de los EE.UU de las unidades de sangre de cordón sin licencia.
Study Participants: U.S. recipients of unlicensed cord blood units
Fabricante del artículo de prueba: los bancos de sangre de cordón de EE.UU. o internacional.
Test Article Manufacturer: Cord blood banks, U.S. or international
Artículos de prueba: Unidades de sangre de cordón sin licencia.
Test Article: Unlicensed cord blood units

Sponsor: NMDP
Principal Investigators: U.S. Transplant physicians
Investigative Sites: U.S. transplant centers
Study Participants: U.S. recipients of unlicensed cord blood units
Test Article Manufacturer: Cord blood banks, U.S. or international
Test Article: Unlicensed cord blood units

En virtud del Protocolo 10-ACB, el NMDP espera que sigan prestando apoyo para recopilar datos relacionados con la seguridad clínica de las unidades de CPH (CB) sin licencia criopreservadas, fabricadas por los bancos de EE.UU, así como comenzar a recopilar datos relacionados con la seguridad clínica de las unidades de CPH (CB) sin licencia, criopreservadas en bancos internacionales de sangre del cordón umbilical.

Under Protocol 10-CBA, the NMDP expects to continue to provide support to collect data related to clinical safety of unlicensed Cryopreserved HPC(CB) units manufactured by U.S. cord blood banks, as well as begin to collect data related to clinical safety of unlicensed Cryopreserved HPC(CB) units imported from international cord blood banks.

B. Responsabilidades NMDP - El NMDP es el patrocinador del IND de Sangre de Cordón y del protocolo 10-CBA bajo IND. El NMDP será responsable de modificar el IND de Sangre de Cordón y el Protocolo 10-CBA, según el caso.

B. NMDP Responsibilities - The NMDP is the sponsor of the Cord Blood IND and the Protocol 10-CBA under that IND. The NMDP will be responsible for amending the Cord Blood IND and Protocol 10-CBA, as appropriate.

(i) Registro de la Sangre del Cordón - El NMDP desarrollará y mantendrá un registro de las unidades de sangre de cordón umbilical (CBUs) disponibles para el trasplante en pacientes no emparentados. El Registro de la Sangre del Cordón estará disponible para las búsquedas para todos los pacientes de los centros de trasplantes.

(i) Cord Blood Registry - The NMDP will develop and maintain a registry of cord blood units (CBUs) available for transplantation into unrelated patients. The Cord Blood registry will be available for searches to all Transplant Center patients.



(ii) Coordinación de Trasplantes

El NMDP proporcionará la coordinación de los trasplantes en general, que incluye: la búsqueda y la compatibilidad de las CBU y otras pruebas apropiadas para el caso, determinar la elegibilidad de CBU de acuerdo con los criterios de la Food and Drug Administration ("FDA"), programación y envío de CBU para el trasplante, la facturación y los resultados de la recopilación de datos.

(iii) Monitoreo del Cumplimiento -

El NMDP tendrá el derecho de revisar todos los expedientes del Registro, en cuanto a la calificación anual IND del Banco de Sangre de Cordón y la solicitud de renovación anual para el monitoreo y la participación en IND de la sangre del cordón umbilical. El NMDP también tiene derecho a realizar una auditoría de las operaciones y los registros de cumplimiento de los requisitos aplicables cuando lo considere necesario. El NMDP tendrá el derecho de suspender o cancelar el cumplimiento de este Acuerdo por problemas en el material del Registro Cooperativo para cumplir con los requisitos relacionado con IND de la sangre del cordón

(ii) Transplant Coordination – The NMDP will provide overall transplant coordination, to include: CBU searching and matching, other testing as appropriate, determining CBU eligibility per the United States Food and Drug Administration ("FDA") criteria, scheduling and shipping of CBUs for transplantation, billing, and outcomes data collection.

(iii) Compliance Monitoring

The NMDP will have the right to review all of the Cooperative Registry's records with regards to the Cord Blood Bank's annual IND qualification and annual renewal application for ongoing monitoring and participation in the Cord Blood IND. The NMDP will also have the right to conduct an audit of operations and records for compliance with applicable requirements, as it deems necessary. The NMDP will have the right to suspend or terminate performance under this Agreement for any material failure by Cooperative Registry to comply with any Cord Blood IND related requirement.



(iv) P

El NMDP será responsable del desvío de los datos de los productos de la colecta de sangre del cordón umbilical de las unidades distribuidas en los EE.UU bajo el IND desde el Registro Cooperativo con la participación del Banco de Sangre de Cordón participante (s), y reportar estos datos a la FDA como lo requiere el IND de la sangre del cordón umbilical y las leyes o regulaciones aplicables. El NMDP también será responsable de la recolección de datos basales del receptor y los resultados del seguimiento (incluidos los eventos adversos), desde el Centro de Trasplantes y la información de estos datos y otros a la FDA según sea necesario. El NMDP también reportará esta información al Registro Cooperativo que provee las CBU para el receptor. El Registro Cooperativo proporcionará esta información al Banco de Sangre de Cordón apropiado que usará esta información para garantizar la calidad y otros informes requeridos por los Registros Cooperativos, y estarán obligados a proteger la confidencialidad de esta información. Además, el NMDP coleccionará y comunicará cualquier otra información requerida por las agencias reguladoras.

C. Responsabilidades del Registro Cooperativo

El Registro Cooperativo será responsable de asegurar que el Banco de Sangre de Cordón (s) complete el Formulario de Calificación IND de sangre de cordón y la forma de renovación anual a partir de entonces, con el fin de participar en IND de la sangre del cordón umbilical y se adhieran a los requisitos establecidos en el NMDP para investigación de nuevos fármacos (IND) Requisitos de Proveedores de bancos de sangre del cordón, publicado en www.marlow.org/cblicensure, que podrá ser modificado por NMDP a su discreción cuando lo considere. Como parte del proceso de calificación el Registro Cooperativo se asegurará que los bancos de sangre del cordón participantes:

The NMDP will be responsible for collecting cord blood product deviation data for cord blood units distributed to the U.S. under this IND from the Cooperative Registry for the participating Cord Blood Bank(s) and reporting these data to the FDA as required by the Cord Blood IND and any applicable laws or regulations. The NMDP will also be responsible for collecting recipient baseline and outcome follow-up data (including adverse events) from the Transplant Center and reporting this and other data to the FDA as required. The NMDP will also report this information to the Cooperative Registry that provided the CBU for the recipient. The Cooperative Registry will supply this information to the appropriate Cord Blood Bank who will use this information for quality assurance and other required reporting per Cooperative Registry requirements and will be required to protect the confidentiality of this information. In addition, the NMDP will collect and report any other data deemed necessary by applicable regulating agencies.

C. Cooperative Registry Responsibilities

Cooperative Registry will be responsible for ensuring that the Cord Blood Bank(s) complete the Cord Blood IND Qualification Form and annual renewal form thereafter in order to participate under the Cord Blood IND and adhere to the requirements as set forth in the NMDP Investigational New Drug (IND) Supplier Requirements for Cord Blood Banks published at www.marlow.org/cblicensure, as may be amended by NMDP at its sole discretion from time to time. As a part of the qualification process the Cooperative Registry will ensure that participating Cord Blood Banks will:



(i) Se comprometan a cumplir con las regulaciones nacionales y locales para incluir, pero no se limitan a, los procesos y registros para la recopilación, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, envasado y distribución de las unidades de sangre del cordón umbilical.

(ii) Mantener los registros trazables de un donante y un identificador del producto único de la unidad de sangre del cordón umbilical.

(iii) Mantener toda la información de identificación de la CBU/donante de una manera confidencial, de conformidad con los términos de este Acuerdo y con la Política de Información Confidencial NMDP y SOP.

(iv) Registrarse como un establecimiento de la FDA para las funciones de banca, y proporcionar al NMDP con una copia anual de su formulario de inscripción.

a) Para las unidades de sangre de cordón umbilical sin licencia, si la lista de los representantes del NMDP autorizado / designado como "Agente de los EE.UU." (la FDA requiere una persona de contacto para las importaciones de productos de terapia celular) en el Registro de Establecimiento de la FDA (FDA - Form 3356) en el punto # 8 del formulario, el Registro Cooperativo prestará su acuerdo para facilitar la distribución (de exportación) a los EE.UU. sólo bajo el IND NMDP # 7555.

(i) Agree to comply with applicable national and local regulations to include, but not limited to, processes and records for the collection, processing, storage, labeling, packaging and distribution of cord blood units.

(ii) Maintain such records traceable to a donor and a unique product identifier of the cord blood unit.

(iii) Maintain all CBU/donor identifying information in a confidential manner, consistent with the terms of this Agreement and with NMDP's Confidential Information Policy and SOP.

(iv) Register as an FDA establishment for banking functions and provide the NMDP with an annual copy of its registration form.

a) For unlicensed cord blood units, if listing the NMDP Authorized Representative / designee as the "U.S. Agent" (FDA-required contact person for imported cellular therapy products) on the FDA Establishment Registration (Form FDA 3356) in item #8 of the form, Cooperative Registry will agree to facilitate distribution (export) to the U.S. only under the NMDP IND # 7555.



(v) Cumplir con las necesidades anuales de renovación de la participación IND.

(vi) Cumplir con los procesos operativos definidos por NMDP para la importación de sangre del cordón umbilical, de acuerdo a lo especificado para el cumplimiento de los requisitos aprobados por la IND FDA. tales como FDA de etiquetado.

(vii) Llevar a cabo pruebas de estabilidad del producto como parte de su plan de calidad / programa de auditoría, para asegurar que las unidades más antiguas en el inventario siguen siendo poderosas (células viables presentes).

(viii) Se compromete a cumplir con los requisitos de información establecidos por el NMDP, y proporcionar datos adicionales de la unidad de cuando sean necesarios para el centro de trasplante para seleccionar una unidad, incluyendo documentación para NMDP para la determinación final de elegibilidad de los donantes en Inglés, en el momento oportuno, incluyendo:

a) Inicialmente, como mínimo, proporcionar la ID local de la CBU, el total de células nucleadas en la CBU registrada post-procesamiento y el tipo de HLA de la CBU (por lo menos a nivel de antígenos HLA-A, B, DRB1).

b) Proporcionar datos adicionales de la unidad necesarios para que el Centro de Trasplante seleccione una unidad.

c) Facilitar la documentación al NMDP para tomar la determinación final de elegibilidad de los donantes.

(v) Comply with annual IND participation renewal requirements.

(vi) Comply with NMDP-defined operational processes for import of cord blood into the U.S. specific to meeting the FDA-approved IND requirements, such as FDA required labeling.

(vii) Conduct product stability tests as a part of their quality plan/audit program to assure that the oldest units in inventory remain potent (viable cells are present).

(viii) Agree to comply with data requirements established by the NMDP and to provide additional unit data as needed for the transplant center to select a unit, including documentation for NMDP to make final donor eligibility determination in English, in a timely fashion, including:

a) Initially, at a minimum, to provide the local CBU ID, the total CBU nucleated cell count recorded post-processing and the HLA type of the CBU (at least antigen level HLA-A, B, DRB1).

b) To provide additional unit data as needed for the Transplant Center to select a unit.

c) To provide documentation for the NMDP to make final donor eligibility determination.



(ix) Se compromete a cooperar con cualquier investigación de eventos adversos, llevada a cabo por el NMDP relacionados con el receptor o incidentes con los productos.

(x) Se compromete a notificar al NMDP o a la FDA de cualquier acción de acreditación de las autoridades nacionales competentes,

(xi) Permitir a NMDP efectuar operaciones de auditoría y registros de su cumplimiento.

Este Apéndice es firmado por individuos que están debidamente autorizados para entrar en el Anexo, y jurídicamente vinculantes para sus respectivos instituciones.

ESTE ACUERDO se realiza entre el National Marrow Donor Program (NMDP), una corporación sin fines de lucro constituida en los Estados Unidos bajo las leyes de Colorado, con oficinas principales en el 3001 Broadway Street Northeast, Suite 100, en Minneapolis, Minnesota, (55413), Estados Unidos de Norte América y el INCUCAI, Instituto Unico Coordinador de Ablación e Implante, ubicado en Ramsay 2250, Buenos Aires, C1428BAJ, Argentina, dentro del marco del acuerdo cooperativo entre el NMDP y el INCUCAI firmado en Abril del año 2009.

(ix) Agree to cooperate with any adverse event investigation conducted by the NMDP related to the recipient or product incidents.

(x) Agree to notify the NMDP of any FDA, accreditation or national competent authority enforcement action.

(xi) Allow NMDP to audit operations and records for compliance.

This Addendum is executed by individuals who are duly authorized to enter into the Addendum and legally bind their respective parties.

THIS AGREEMENT is made between the National Marrow Donor Program (NMDP), a nonprofit corporation incorporated in the United States under the Laws of Colorado, with principal offices at 3001 Broadway Street Northeast, Suite 100, Minneapolis, Minnesota, 55413, United States and INCUCAI, located at Ramsay 2250, C1428BAJ, Buenos Aires, Argentina, within the framework of the NMDP and INUCAI cooperative agreement signed in April 2009.



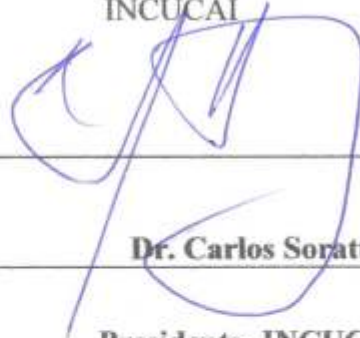
NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM

INCUCAI

By:



Por:



Brian L. Lindberg

Dr. Carlos Soratti

Title:

Senior Vice President
and General Counsel

Cargo

Presidente -INCUCAI

Date:

9/20/11

Fecha