

COLLABORATION AGREEMENT TO CARRY OUT A PROJECT OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL IN THE AREA OF HEALTH, HEREINAFTER "THE PROTOCOL," HELD BETWEEN PARTY OF THE FIRST PART, THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", HEREINAFTER "THE INSTITUTE," REPRESENTED HEREIN BY ITS GENERAL DIRECTOR, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; PARTY OF THE SECOND PART PPD MÉXICO S.A. DE C.V., A SUBSIDIARY OF PPD DEVELOPMENT, LP, HEREINAFTER "PPD", REPRESENTED BY ITS LEGAL REPRESENTATIVE DR. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID, WITH THE PARTICIPATION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DR. SANTIAGO PEREZ PATRIGEON, HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR," AS PROJECT MANAGER IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING DECLARATIONS, ITEMS AND CLAUSES:

DECLARATIONS

I. THE INSTITUTE DECLARES THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:

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

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; POR UNA SEGUNDA PARTE PPD MÉXICO S.A. DE C.V. UNA FILIAL DE PPD DEVELOPMENT, LP), EN ADELANTE "PPD", REPRESENTADO POR EL DR. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID EN SU CALIDAD DE APODERADO LEGAL CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DR. SANTIAGO PEREZ PATRIGEON, EN SU CALIDAD DE RESPONSABLE DEL PROYECTO EN ADELANTE "EL "INVESTIGADOR", AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, CONCEPTOS Y CLÁUSULAS:

DECLARACIONES

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

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

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 Public Administration; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1st; 2, sections III, IV, VII and IX; 6th sections I and II; 7th section I; 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" (**"THE INSTITUTE"**) 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 3rd section IX; 96; 100 section V1 of the General Health Act; Articles 3rd, 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

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 del **"INSTITUTO"**, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza 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; 7º fracción I; 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"** (**"EL INSTITUTO"**), 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 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 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

Intended for Financing Research Projects of National Health Institutes, the Manual of the Committee in Charge of Monitoring the Proper Use of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (**"THE INSTITUTE"**), using external funds provided by the Sponsors, by means of Collaboration Agreements, whose objectives do not correspond to the activities of independent service providers because these funds or resources are not part of the Institute's assets, but they are administered in accordance with the provisions of the Budget and Fiscal Liability Act, its own Regulations and the National Health Institutes Act, to finance projects or research 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 they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Law on Value Added Tax.

I.4. That the conduct of the Research Project will be carried out in accordance with the provisions in the Protocol ***"A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir or efavirenz each administered with two NRTIs in HIV-1-infected antiretroviral therapy-naïve"***

Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, el Manual del Comité Encargado de Vigilar el Adecuado Uso de los Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (**"EL INSTITUTO"**), 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 del Instituto, sino que los administra conforme a lo establecido en la Ley de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, su propio Reglamento y la Ley de Institutos Nacionales de Salud, 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 PPD para la realización **"EL PROTOCOLO"** de Investigación Científica, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

I.4. Que la realización del Proyecto de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo ***"Un estudio fase IIIb, aleatorizado, de etiqueta abierta para probar eficacia y seguridad de dolutegravir o efavirenz cada uno administrado con dos NRTIs en adultos infectados con VIH-1 vírgenes a tratamiento antirretroviral"***

adults starting treatment for rifampicin-sensitive tuberculosis”), hereinafter **“THE PROTOCOL,”** describing its nature and scope.

I.5. That it 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. That the Institute has its address at Avenida de Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, in Mexico City, with Federal Tax Number INC710101 RH7, which is identified for all legal purposes of this Agreement.

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. THE SPONSOR, THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE, DECLARES:

It is a CRO, an organization of clinical research which acts as an independent contractor on behalf of ViiV Healthcare UK Limited, the Sponsor of the Study and GSK is developing dolutegravir for the treatment of human immunodeficiency virus HIV-1 representing ViiV (“SPONSOR”)

II.1. That its client is a corporation incorporated under the laws of Mexico,

que inician tratamiento para tuberculosis sensible a rifampicina”, en adelante **“EL PROTOCOLO”,** el cual describe su naturaleza y alcance.

I.5. Que 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.6. Que el Instituto tiene su domicilio en la Avenida de Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F., con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

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.

II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO.

Es una CRO, una organización de investigaciones clínicas que actúa en calidad de contratista independiente en representación de ViiV Healthcare UK Limited es el Patrocinador del Estudio y GSK está desarrollando dolutegravir para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana HIV-1 en representación de ViiV, (“EL PATROCINADOR”)

II.1. Que su representada es una sociedad constituida conforme a las

which is recorded in Deed Number seventy five thousand three hundred and ninety nine (75,399), dated December 23rd, 1998, granted before Licenciado Cecilio Gómez Márquez, Notary Public number 151, of the City of Mexico, whose first testimony was duly registered with the Public Registry of Commerce of Federal District under the following information 247512. That the change of company name is evidenced by the testimony of the Deed No. Eighty nine thousand two hundred and fifteen (89.215) dated November 27th, 2001 granted before Lic. Cecilio Gómez Márquez, Notary Public No. 151 of the Federal District.

II.2. That the purpose of its client is being an organization which acts as an independent contractor on behalf of pharmaceutical industries organizing them the clinical researches by finding hospitals and a central laboratory where it can sustain these research projects, which is confirmed by the above-mentioned deed, described in the preceding paragraph.

II.3. That it has sufficient power to enter into this Agreement, which are recorded in the deed described in subsection II.1 and these responsibilities have not been revoked, limited or restricted, as recorded in public deed, described in paragraph a).

II.4. That its client is interested in entering into this Collaboration

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 Comercio del Distrito Federal bajo los siguientes datos folio 247512. Que el cambio de denominación social se acredita mediante el testimonio de la Escritura Pública No. Ochenta y nueve mil doscientos quince (89,215) de fecha 27 de noviembre de 2001 pasada ante la Fe del Lic. Cecilio Gómez Márquez titular de la Notaría Pública No. 151 del Distrito Federal.

II.2. Que el objeto social de su representada es ser una organización que actúa como contratista independiente en representación de industrias farmacéuticas cuya finalidad es organizarles las investigaciones clínicas de su interés mediante la búsqueda de hospitales y un laboratorio central donde pueda sustentarse estos proyectos de investigación, el cual tiene constancia en la escritura indicada, descrita en el inciso anterior.

II.3. Que cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública, descrita en el inciso II. 1, 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,

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.

II.5. That the address of its client is at Av. Paseo de la Reforma 505, piso 37, Col. Cuauhtémoc, Distrito Federal, C.P. 06500, México and its Federal Tax Number is PME990104EV, which is indicated for the legal purposes of the Agreement.

II.6. That its client is fully aware that the funds or resources that he/she will contribute to **"THE INSTITUTE"** for carrying out the Project or Research 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. "THE INVESTIGATOR," ON HIS/HER OWN BEHALF, DECLARES THE FOLLOWING:

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

III.2. That he/she currently practices the profession of Surgeon, specializing in Infectious Disease Internist, and that he has the knowledge necessary to carry out the Project or Research Protocol, in accordance with the terms listed below.

para encomendarle la realización de **"EL PROTOCOLO"** conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

II.5. Que el domicilio de su representada se encuentra ubicado en Av. Paseo de la Reforma 505, piso 37, Col. Cuauhtémoc, Distrito Federal, C.P. 06500, México y su Registro Federal de Contribuyentes es PME990104EV, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

II.6. 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 IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO.

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

III.2. Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, en la especialidad de Médico Internista Infectólogo, y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

III. "BOTH PARTIES" HEREBY DECLARE THE FOLLOWING:

III.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.

IV. DEFINITIONS:

IV.1. COLLABORATION AGREEMENT:

Means the instrument signed between "THE INSTITUTE" and "THE SPONSOR," in accordance with the powers vested in them by Articles 9th of the Organic Law on Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3rd section IX, 96, 100 section V1 of the General Health Act; 3rd; 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 1st and 9th of the Organic Law on Federal Public Administration; 5th; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1st; 2nd sections III, IV; V, VI, VII and IX; 7th section I; 9th 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 3rd 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.

III. DECLARAN "AMBAS PARTES"

III.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.

IV. DEFINICIONES:

IV.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 9^o. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3^o fracción IX, 96, 100 fracción V1 de la Ley General de Salud; 3^o; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con las atribuciones conferidas a "EL INSTITUTO" por los artículos 1^o y 9^o de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5^o; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1^o; 2^o fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 7^o fracción I; 9^o 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 3^o 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.

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

IV.3. GUIDELINES: The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources intended for Financing Research Projects at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, valid from November 25, 2010.

IV.4. COFEPRIS [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 Comisión de Autorización Sanitaria [Health Authorization Commission], based on Articles 14 sections VI; VII; VIII; 18, 19, 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.

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

IV.6. SPONSOR: Means an individual or a public or private company, national or international, with which this Agreement is signed to provide "**THE INSTITUTE**" with the resources to conduct the

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

IV.3. LINEAMIENTOS: 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, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

IV.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; 18, 19, 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.

IV.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.

IV.6. PATROCINADOR: Será la persona física o moral, pública o privada, nacional o internacional, con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a "**EL INSTITUTO**" los recursos para la realización del "**EL**

"PROTOCOL."

IV.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 IV of the Law on Value Added Tax.

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

IV.9. INSTITUTE'S PERSONNEL: Means medical and clinical support staff that **"THE INSTITUTE"** will assign to carry out **"THE PROTOCOL."**

IV.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 Project or Research Protocol.

IV.11. PARTICIPANT: 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.

IV.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPANTS: THE INVESTIGATOR or the person designated by **"THE INSTITUTE"** will obtain the written

PROTOCOLO".

IV.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará **"PPD"** en representación del **PATROCINADOR"** al **"EL INSTITUTO"** para la realización de **"EL PROTOCOLO"**, los cuales se considerarán 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 IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

IV.8. "EL INVESTIGADOR": Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de **"EL PROTOCOLO"**.

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

IV.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.

IV.11. PARTICIPANTE: 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.

IV.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de los participantes en **"EL PROTOCOLO"**,

consent from the participants in **"THE PROTOCOL"** 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 at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975 and the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, as well as the 41st World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48th General Assembly Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52nd General Assembly in Edinburgh, Scotland, held in October 2000. Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) Washington, 2002; Classification Note added by the General Assembly AAM, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

IV.13. PARTICIPANT RESOURCES:

Means the resources provided by **"THE SPONSOR"** to cover the costs of the Participants in each Project or Research Protocol, when required.

IV.14. RESEARCH COMMITTEES:

Means those in charge of approving and supervising **"THE PROTOCOL,"** in accordance with the Guidelines of the International Conference on

mismo que forma parte integrante del Convenio como **Anexo E** que deberá obtener **EL INVESTIGADOR** 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 18^a Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29^a Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35^a. Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41^a Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48^a Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52^a Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 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; 59^a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

IV.13. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES:

Serán los recursos aportados por **"EL PATROCINADOR"** para sufragar los gastos de los Participantes, en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se requiera.

IV.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN:

Son los encargados de aprobar y supervisar **"EL PROTOCOLO"**, conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Harmonization (ICH) de la Buena

Handwritten signature and initials in the bottom right corner of the page.

Harmonization (ICH), of Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act on the subject of Health Research.

IV.15. MEDICATION AND SUPPLIES: Means 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."**

IV.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."**

IV.17. CONACYT: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología [National Science and Technology Council].

IV.18. INSTITUTE: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

IV.19. BIOMEDICAL RESEARCH: Is research related to the study of 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.

IV.20. HEALTH RESEARCH: Includes the development of actions that contribute to the knowledge of the

Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

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

IV.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"**.

IV.17. CONACYT: Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

IV.18. INSTITUTO: Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

IV.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.

IV.20. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos

Handwritten signature and initials in the bottom right corner of the page.

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.

IV.21. MINISTRY: The Ministry of Health.

IV.22. PERSON IN-CHARGE OF THE PROJECT: is "THE INVESTIGATOR," who manages and coordinates the project through 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."

IV.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 illness and its probable application in healthcare; includes research in applied health, basic health, biomedical and health research.

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

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.

IV.21. SECRETARÍA: A la Secretaría de Salud.

IV.22. RESPONSABLE DEL PROYECTO: es "EL INVESTIGADOR" 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".

IV.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 del 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.

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

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:

C L A U S E S

ONE. PURPOSE: By virtue whereof **"THE PARTIES"** have obtained prior opinion from the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (**COFEPRIS**), in which, attached to this Collaboration Agreement as **Annex A**, **"THE INSTITUTE"** undertakes to carry out the research of **"THE PROTOCOL"** whose objective is to contribute to the advancement of scientific knowledge, as well as to satisfy the healthcare needs of the country, through scientific and technological development in biomedical, clinical, sociomedical and epidemiological areas, in strict compliance with the provisions of the Protocol, using the resources provided by **"THE SPONSOR,"** which under no circumstances shall be part of the Institute's assets and will solely be administered by the Institute for the agreed upon purpose, in accordance with the terms specified below.

TWO: **"THE PARTIES"** agree that **"THE PROTOCOL"** will be carried out in accordance with the Guidelines of Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonization (ICH) and the provisions of the General Health Act

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 PROTOCOLO"**, de investigación 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 del 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 Harmonization (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud

on the subject of Clinical Research and all current laws on National and International Entities that may apply to **"THE PROTOCOL."**

Any modification to **"THE PROTOCOL"** proposed by any of **"THE PARTIES"**

THREE: AMOUNT OF THE CONTRIBUTION: **"THE SPONSOR"** will give **"THE INSTITUTE"** 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.

The parties agree that the contribution is the fair market price for the collaboration provided. The Institute and the Investigator understand that no other Payment will be made by PPD on behalf of the Sponsor for services completed that were not contemplated by the Protocol nor included in the Budget. In addition, the Institute and the Investigator have been selected to conduct the Study because of their experience, their expertise and their resources and in no way did they do it because of any inducements or in exchange for any formulas, purchases, recommendations, use, acquisition of the status of the list of preferential medications, past, present or future of any product of the Sponsor or for its administration. The Institute and the Investigator shall not receive remuneration for any subject enrolled in

en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para **"EL PROTOCOLO"**.

Cualquier modificación a **"EL PROTOCOLO"** que proponga alguna de **"LAS PARTES"**, deberá ser por escrito.

TERCERA: MONTO DE LA APORTACIÓN: **"EL PATROCINADOR"** a través de PPD 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.

Las partes aceptan que la aportación constituye el precio justo del mercado para la colaboración prestada. El Instituto y el Investigador comprenden que no habrá ningún otro Pago realizado por PPD en nombre del Patrocinador para los servicios completados que no sean considerados por el Protocolo ni incluidos en el Presupuesto. Además, el Instituto y el Investigador han sido seleccionados para realizar el Estudio debido a su experiencia, su pericia y sus recursos y de ningún modo lo hicieron como inducción o a cambio de recetas, compras, recomendaciones, uso, obtención del estado de la lista de medicamentos preferencial pasados, presentes o futuros de cualquier producto del Patrocinador o para su administración. El Instituto y el Investigador no recibirán remuneración por ningún sujeto del Estudio inscrito sin un formulario de consentimiento informado debidamente firmado de

the Study without a duly signed informed consent form, in accordance with Clause Ten subparagraph(b) and for those who do not satisfy the inclusion or exclusion criteria. Notwithstanding any provision to the contrary set forth in this Agreement, all contributions shall be made to the beneficiary at the registered office indicated on the W-8 BEN form or on any other corresponding form given to PPD, which shall be delivered to PPD before the conclusion of this Agreement. The beneficiary shall remunerate all the other entities and individuals who participated in the conduct of the Study, for example, the Investigator.

The contributions depend on the timely submission of reports and other information to PPD. The contribution of partially concluded cases, that is, early withdrawals, shall be made in proportion to the collaboration provided, bearing in mind the Budget. Neither the Institute nor the Investigator shall receive any contribution for collaboration provided that is deemed to be in breach of this Agreement.

The contributions owed under this Agreement are the Sponsor's transferred contributions. PPD shall make payments to the Institute once the funds have been received by the Sponsor.

The Institute and the Investigator shall not bill insurance companies or third party payers (including the government) for costs paid to the Institute and to the Investigator for any procedures or collaboration provided, which are

conformidad con la cláusula Décima inciso b y por quienes no cumplan con los criterios de inclusión o exclusión. Sin perjuicio de cualquier disposición en contrario establecida en el presente Convenio, todas las aportaciones se harán al beneficiario en el domicilio indicado en el formulario W-8 BEN o en otro formulario correspondiente provisto a PPD, el cual deberá entregarse a PPD antes de la celebración del presente Convenio. El beneficiario estará a cargo de remunerar a todas las demás entidades e individuos que participaron en la realización del Estudio, por ejemplo, el Investigador.

Las aportaciones dependen de la presentación, en tiempo y forma, de los informes y demás información a PPD. La aportación de casos parcialmente concluidos, es decir, retiros anticipados, se realizará de manera proporcional a la colaboración prestada atenta al Presupuesto. Ni el Instituto ni el Investigador recibirán aportación alguna por la colaboración prestada que se consideren violaciones al presente Convenio.

Las aportaciones adeudadas en virtud de este Convenio son aportaciones del Patrocinador trasladados. PPD deberá realizar pagos al Instituto una vez recibidos los fondos por parte del Patrocinador.

El Instituto y el Investigador no les facturarán a las empresas de seguros ni terceros pagadores (incluido el gobierno) por costos pagados al Instituto y al Investigador por los procedimientos o Colaboración provistos exigido por el Protocolo.

required by the Protocol.

If the Institute and the Investigator or any patient requests reimbursement for injury to a patient, the Institute and the Investigator shall immediately notify PPD.

These resources are considered external funds and not the Institute's Assets, are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV 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."**

FOUR. TERM: **"THE INSTITUTE"** agrees with **"THE SPONSOR"** that the term of the Agreement shall commence on the date of entry into force and remain in force until the study aims are achieved, unless terminated before pursuant to this Clause Four.

This term may be extended by mutual agreement of **"THE PARTIES,"** by an Amending Agreement, provided that **"THE INSTITUTE"** notifies **"THE SPONSOR"** in writing of the need to extend the Agreement, with 60 calendar days in advance.

a. PPD may, at its sole discretion, terminate this Agreement, with or without just cause, with thirty (30) days written notification to the

Si el Instituto y el Investigador o cualquier paciente solicitan reembolso por lesión a un paciente, el Instituto y el Investigador le notificarán de inmediato a PPD.

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio del 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 IV 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"**.

CUARTA. VIGENCIA: **"EL INSTITUTO"** conviene con **"PPD"** que la vigencia del Convenio comenzará en la fecha de entrada en vigor y permanecerá en vigor hasta alcanzarse los objetivos del Estudio, salvo que se extinga antes conforme a esta Cláusula Cuarta.

Dicha vigencia podrá ser ampliada de común acuerdo entre **"LAS PARTES"**, mediante Convenio Modificatorio siempre y cuando **"EL INSTITUTO"** le notifique por escrito a **"PPD"** la necesidad de su ampliación, con 60 días naturales de anticipación.

a. PPD puede, a su entera discreción, extinguir este Acuerdo, con o sin justa causa, previa notificación por escrito al Instituto y al Investigador con una

<p>Institute and the Investigator.</p> <p>b. PPD may terminate this Agreement immediately for any of the following reasons:</p> <p>(1) The Food and Drug Administration (FDA) and Health Products and Food Branch (HPFB) of the Ministry of Health in Mexico revoke the authorization and approval for the conduct of the Study;</p> <p>(2) The data and results of the Study tests justify the discontinuation of the Study for any reason, including the safety and well-being of the Study subjects;</p> <p>(3) "PPD" believes, at its sole discretion, that the Investigator did not recruit or register a sufficient number of subjects to participate in the Study, so that the statistical requirements of the Study could be fulfilled; or</p> <p>(4) "PPD" believes, at its sole discretion, that the Institute or the Investigator substantially breached the clauses of this Agreement;</p> <p>(5) The service agreement between "PPD" and "THE SPONSOR" for the conduct of the Study has</p>	<p>antelación de treinta (30) días.</p> <p>b. PPD puede extinguir este Acuerdo de inmediato por cualquiera de las siguientes razones:</p> <p>(1) Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Fármacos) y Health Products and Food Branch (HPFB, Departamento de Productos Saludables y Alimentos) de la Secretaría de Salud de México revocan la autorización y la aprobación para realizar el Estudio;</p> <p>(2) Los datos y los resultados de las pruebas del Estudio justifican la interrupción del Estudio por cualquier motivo, incluso la seguridad y el bienestar de los sujetos del Estudio;</p> <p>(3) "PPD" considera, a su entera discreción, que el Investigador no reclutó o inscribió una cantidad suficiente de sujetos para que participen en el Estudio, de modo que puedan cumplirse los requisitos estadísticos del Estudio; o</p> <p>(4) "PPD" considera, a su entera discreción, que el Instituto o el Investigador violaron sustancialmente las cláusulas de este Convenio;</p> <p>(5) el contrato de servicios entre "PPD" y el "PATROCINADOR" para la realización del Estudio se</p>
--	--

<p>expired or "THE SPONSOR" stops enrolling subjects for the Study; or</p> <p>(6) as otherwise required by the applicable laws.</p> <p>c. "THE INSTITUTE" recognizes that the Study is part of a multi-center Study and when the enrollment target for the multi-center Study has been fully met, enrollment will be discontinued at all centers, including "the INSTITUTE", regardless of whether "the INSTITUTE" or any other center has achieved its individual enrollment target.</p> <p>d. "The INSTITUTE" or "the INVESTIGATOR" may terminate this Agreement, with thirty (30) days written notification, for a substantial breach by "PPD", if this breach is not remedied during those 30 days. "The INSTITUTE" or "the INVESTIGATOR" may also terminate this Agreement, with thirty (30) days written notification if "the SPONSOR" or "PPD" makes changes to the Study that considerably increase the costs for the conduct of said Study for the "INSTITUTE".</p> <p>e. After receipt of a termination notice, "the INSTITUTE" and "the INVESTIGATOR" shall immediately suspend the enrollment of subjects in the Study, discontinue procedures started on subjects already enrolled in the Protocol</p>	<p>extingue o el "PATROCINADOR" deja de inscribir sujetos para el Estudio; o</p> <p>(6) según se exija de otro modo por las leyes aplicables.</p> <p>c. "EI INSTITUTO" reconoce que el Estudio es parte de un Estudio multicéntrico y cuando se logre el objetivo de inscripción para el Estudio multicéntrico en su totalidad, la inscripción se cerrará en todos los centros, incluido "el INSTITUTO", independientemente de si "el INSTITUTO" o cualquier otro centro haya logrado su objetivo individual de inscripción.</p> <p>d. "EI INSTITUTO" o "el INVESTIGADOR" pueden extinguir este Acuerdo, previa notificación por escrito con una antelación de treinta (30) días, por violación sustancial de "PPD", si dicha violación no se subsana en el transcurso de esos 30 días. "EI INSTITUTO" o "el INVESTIGADOR" también pueden extinguir este Convenio, previa notificación por escrito con una antelación de treinta (30) días si "el PATROCINADOR" o "PPD" hacen cambios al Estudio que aumenten considerablemente los costos de la realización del Estudio del "INSTITUTO".</p> <p>e. Tras recibir una notificación de extinción, "el INSTITUTO" y "el INVESTIGADOR" deberán suspender de inmediato el ingreso de sujetos al Estudio, interrumpir los procedimientos que se iniciaron en los sujetos ya ingresados al Protocolo (en tanto se pueda desde</p>
---	--

(to the extent possible, from a medical perspective) and avoid incurring additional costs and expenses as much as possible.

f. In the event of termination, the sum payable under this Agreement shall be limited to the prorated charges for Services actually provided under the Protocol, in accordance with Clause Three of this Agreement and the budget attached and included in the Agreement referred to as Annex C (the "Budget"). The sums already paid to the Institute, but not yet due under this Agreement, shall be reimbursed to "PPD" without any notification, within thirty (30) days of "PPD's" final visit to the site.

g. In the event of early conclusion or termination of the Study, "the **INSTITUTE**" and/or "the **INVESTIGATOR**" shall prepare and submit a final report to "PPD" with all the relevant information about the Study, as explained in the Protocol, including all the data and results of the Study, and shall return, to the respective owner, all the information from "PPD" and the "**SPONSOR**", as defined herein.

h. In the event of early conclusion or termination of the Study, all of the Sponsor's Test Drugs, compounds, devices and other materials not used in the Study, provided to the "**INSTITUTE**" or the Investigator for or on behalf of the "**SPONSOR**" or "PPD" shall be returned or destroyed as indicated by "PPD" or its designee. "The **INSTITUTE**" or "the

el punto de vista médico) y abstenerse de incurrir en costos y gastos adicionales en la mayor medida posible.

f. En caso de extinción, la suma pagadera conforme a este Convenio se limitará a los cargos prorrateados sobre la base de los Servicios realmente prestados con arreglo al Protocolo, de conformidad con la cláusula Tercera del presente y el presupuesto adjunto e incorporado al presente a modo de referencia como Anexo C (el "Presupuesto"). Los montos ya pagados al Instituto, pero no vencidos de conformidad con el presente Convenio, deberán ser devueltos a "PPD" sin intimación dentro de los treinta (30) días de la visita final de "PPD" al sitio.

g. En caso de conclusión o extinción anticipada del Estudio, "el **INSTITUTO**" y/o "el **INVESTIGADOR**" prepararán y entregarán a "PPD" un informe final con toda la información pertinente del Estudio, tal como se explica en el Protocolo, incluidos todos los datos y resultados del Estudio, y devolverán, a su respectivo dueño toda la Información de "PPD" y del "**PATROCINADOR**", tal como se define en el presente.

h. En caso de conclusión o extinción anticipada del Estudio, todos los Fármacos de Prueba del Patrocinador, compuestos, dispositivos y otros materiales no utilizados en el Estudio, suministrados a al "**INSTITUTO**" o al Investigador por o en nombre del "**PATROCINADOR**" o "PPD" deberán ser devueltos o destruidos según lo indique "PPD" o la persona que este designe. "El

Handwritten signature and initials, possibly 'J2V', located at the bottom right of the page.

INVESTIGATOR shall not sell any unused portion of the **"SPONSOR'S"** Study Drug. If equipment is provided to the **"INSTITUTE"** or to the **"INVESTIGATOR,"** it must be returned to **"PPD"** upon completion of the Study or early conclusion thereof. If the **"INSTITUTE"** or **"the INVESTIGATOR"** does not return the equipment, the fair market price for this equipment will be deducted from the final payment.

i. Pursuant to this document, **"the SPONSOR"** may terminate the Agreement immediately, with written notification to all parties, for concerns about safety or as otherwise required by the applicable laws. The **SPONSOR** may terminate the Study for any reason, with written notification. After receipt of a termination notice, **"the INSTITUTE"** and **"the INVESTIGATOR"** shall immediately suspend the enrollment of subjects in the Study, discontinue procedures started on subjects already enrolled in the Protocol (to the extent possible, from a medical perspective) and avoid incurring additional costs and expenses as much as possible.

FIVE. OBLIGATIONS OF "THE SPONSOR":

1. In accordance with the agreed upon amounts and time periods, **"THE SPONSOR"** shall provide **"THE INSTITUTE"** with the resources in sufficient quantity to carry out and complete the

INSTITUTO o **"el INVESTIGADOR"** no deben vender ningún FÁRMACO de Prueba del **"PATROCINADOR"** no usado. Si se proporcionan los equipos al **"INSTITUTO"** o al **"INVESTIGADOR,"** estos se deben devolver a **"PPD"** en la finalización del Estudio o extinción anticipada de este. Si el **"INSTITUTO"** o **"el INVESTIGADOR"** no devuelven los equipos, se deducirá el precio justo del mercado de los equipos en el pago final.

i. **"El PATROCINADOR"** puede extinguir el Convenio inmediatamente, previa notificación por escrito a todas las partes, en virtud del presente documento, por inquietudes con respecto a la seguridad o según lo exijan de otro modo las leyes aplicables. El **PATROCINADOR** puede extinguir el Estudio por cualquier motivo, previa notificación por escrito. Tras recibir una notificación de extinción, **"el INSTITUTE"** y **"el INVESTIGADOR"** deberán suspender de inmediato el ingreso de sujetos al Estudio, interrumpir los procedimientos que se iniciaron en los sujetos ya ingresados al Protocolo (en tanto se pueda desde el punto de vista médico) y abstenerse de incurrir en costos y gastos adicionales en la mayor medida posible.

QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":

1. **"EL PATROCINADOR"** a través de PPD aportará a **"EL INSTITUTE"**, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que **"EL**

corresponding research project so that the **"THE PROTOCOL"** is not suspended.

a). In the event that **"THE PROTOCOL"** is suspended because **"THE SPONSOR"** does not provide sufficient resources and the research project is considered a priority or of high social and/or economic impact by the Institute's Internal Research Commission, it may continue to be financed by any of the other sources of funding specified in Article 39 of the Law on National Health Institutes.

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 48 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 current regulations and legal resolutions on the subject of copyright and industrial property in force in Mexico.

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.

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 48 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

SIX. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE: "THE INSTITUTE"

undertakes 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 prior favorable opinions from the relevant Internal Research Commissions.
- 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, once 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.

SEXTA. 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", previos dictámenes favorables de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan.
- b). "EL INSTITUTO", a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, una vez 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 del 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). 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). Health research will be carried out in accordance with the following general guidelines:¹

- The research should be carried out in strict accordance with the General Health Act, the Regulations of the General Act on the subject of Health Research, and Official Mexican Regulations and other applicable provisions.
- In the subject of biomedical research, to that effect, the **"THE INSTITUTE"** will be subject to the Ethical Principles agreed upon at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975, and the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October

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.

e). La investigación para la salud, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales siguientes:²

- Se deberá realizar 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 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 18^a Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29^a Asamblea Médica

¹ These guidelines must be submitted to the Governing Body to grant them legal certainty.

² Este Convenio de Concertación se deberá someter a la Junta de Gobierno para que se le otorgue certeza jurídica.

1983, as well as the 41st World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48th General Assembly Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52nd General Assembly in Edinburgh, Scotland, held in October 2000; in any case, the regulation that provides the Participant with the highest degree of protection shall apply. Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) Washington, 2002; Classification Note added by the General Assembly AAM, 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.

g) El Instituto estará a cargo de suministrar, por su cuenta y cargo el personal y las instalaciones suficientes y otros recursos necesarios para ejecutar los Servicios.

Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35^a. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41^a Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48^a Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52^a 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, Tokyo 2004; 59^a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64^a 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.

g) El Instituto estará a cargo de suministrar, por su cuenta y cargo el personal y las instalaciones suficientes y otros recursos necesarios para ejecutar los Servicios.

SEVEN. INTELLECTUAL PROPERTY: If **"THE SPONSOR"** is a legal entity belonging to the pharmaceutical industry; all forms, reports, contents and information generated as a result of **"THE PROTOCOL"** shall be the property of **"THE SPONSOR"** and therefore no royalty whatsoever shall be paid to **"THE INSTITUTE"**, or **"THE INVESTIGATOR"**.

If inventions or improvements are derived from **"THE PROTOCOL"**, **"THE SPONSOR"** shall have the right to request their registration, in its name, with the relevant authorities, therefore **"THE INSTITUTE"** shall provide it with all the information and/or documentation required for this purpose.

a. "Intellectual property" means all the rights to ideas, formulas, trade secrets, inventions, discoveries, knowledge, data, databases, documentation, reports, materials, writings, designs, computer software, processes, principles, methods, techniques and other information, including patents, trademarks, service marks, trade names, registered designs, design rights, copyright and any right or ownership similar to all the above-mentioned in any part of the world, whether they are registered or not, along with the right to request the registration of these rights. The **INSTITUTE** or the **INVESTIGATOR** shall immediately and completely disclose to the **SPONSOR** all of the "Sponsor's Investigational Product" (defined as Study Documentation and

SÉPTIMA. PROPIEDAD INTELECTUAL: En caso de que **"EL PATROCINADOR"** sea una persona moral perteneciente a la industria farmacéutica; 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 **"EL INVESTIGADOR"**.

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.

a. "Propiedad intelectual" significa todos los derechos de ideas, fórmulas, secretos comerciales, inventos, descubrimientos, conocimientos, datos, bases de datos, documentación, informes, materiales, escrituras, diseños, software de ordenadores, procesos, principios, métodos, técnicas y otra información, que incluye patentes, marcas comerciales, marcas de servicio, nombres comerciales, diseños registrados, derechos de diseño, derecho de autor y cualquier derecho o propiedad similar a todo lo mencionado anteriormente en cualquier parte del mundo, ya sea registrado o no, junto con el derecho de solicitar el registro de dichos derechos. El **INSTITUTO** o el **INVESTIGADOR** le divulgarán de manera inmediata y completa al **PATROCINADOR** todo el "Producto en Investigación del Patrocinador"

any Intellectual Property of any invention related to the "**SPONSOR'S**" Test Drug, as set forth below). The **INVESTIGATOR** and the Study Site Personnel shall do likewise (as set forth below). The **INSTITUTE** agrees that the **SPONSOR** shall be the owner of all the rights and titles for all the Sponsor's Investigational Product. The **INSTITUTE** hereby assigns and transfers to the **SPONSOR** (or its designee), without any further consideration, all its rights and titles in the Sponsor's Investigational Product around the world. The Investigator and Study Center Personnel shall do likewise. The Sponsor hereby grants the Institute a non-exclusive, perpetual and royalty-free license, without the right to grant sub-licenses, to use the Study Documentation and the knowledge generated in the implementation of this Agreement for (i) its internal investigation or (ii) educational purposes or (iii) patient care purposes, provided that it observes and complies with the restrictions regarding publication and information as set forth in Clause Twelve. To avoid doubts, this concession does not include any right to use the "Sponsor's Test Drug Inventions", defined as all inventions related to the Sponsor's Test Drug, including, but not limited to, new indications or uses thereof, which are designed, generated or otherwise created by the Institute, the Investigator or any Study Center Personnel (other than the Sponsor) whether alone or with others according to the Study or in relation thereto. To avoid doubts, the Sponsor's Study Drug Inventions also include any invention related to (a)

(definido como Documentación del Estudio y toda Propiedad Intelectual de todo invento del Fármaco de Prueba del "**PATROCINADOR**", según se define a continuación). Asimismo, ocasionará que el **INVESTIGADOR** y el Personal del Sitio del Estudio (según se define a continuación) se desempeñen de igual manera. El **INSTITUTO** acuerda que el **PATROCINADOR** será propietario de todos los derechos y títulos de todo el Producto en Investigación del Patrocinador. Por medio del presente documento, el **INSTITUTO** cede y transfiere al **PATROCINADOR** (o a la persona que este designe), sin consideración adicional, todos sus derechos y títulos del Producto en Investigación del Patrocinador en todo el mundo. Asimismo, ocasionará que el Investigador y el Personal del Centro del Estudio se desempeñen de igual manera. Por el presente documento, el Patrocinador le concede al Instituto una licencia no exclusiva, perpetua y libre de regalías, sin el derecho de otorgar sublicencias, para usar la Documentación del Estudio y los conocimientos generados en la realización de este Convenio para (i) su investigación interna o (ii) sus fines educativos o (iii) sus fines de cuidado de sujetos, siempre que se observen y cumplan las restricciones con respecto a la publicación e información según se establece en la Cláusula Décima Segunda. Para evitar dudas, esta concesión no incluye ningún derecho de usar "Inventos de Fármacos de Prueba del Patrocinador" (definidos como todos los inventos relacionados con el Fármaco de Prueba del Patrocinador que incluyen, sin carácter taxativo, nuevas indicaciones o usos de estos, que se conciben, generan o realizan de otro modo por el Instituto el

metabolic activity, pharmacological activity, secondary effects, drug metabolism, action mechanism, safety or drug interactions of the Sponsor's Test Drug or (b) biomarker trials, diagnostic methods or products, which may be used to predict the patient's resistance or response to the **SPONSOR's** Test Drug or which may be used in any way to screen patients for treatment with the Sponsor's Test Drug. Subjects' clinical histories shall be the intellectual property of the Institute.

b. At the request of the **SPONSOR** and at its exclusive expense and control, the **INSTITUTE** shall ask the **SPONSOR** or shall join it (or with its designee) in the execution and delivery of all the necessary or reasonably useful instruments to enable the **SPONSOR** (or its designee) to request patents (and obtain any extension of the terms of the patent, certificate of additional protection, of the division, validation, new issuance, continuation or renewal), as a privilege or any other protection of any of the **SPONSOR'S** Investigational Product anywhere in the world, as determined at the **SPONSOR'S** discretion (or that of

Investigador o todo Personal del Centro del Estudio (que no sea el Patrocinador) ya sea solo o en conjunto con otros según el Estudio o en relación con este). Para evitar dudas, los Inventos del Fármaco de Prueba del Patrocinador también incluyen todo invento relacionado con (a) la actividad metabólica, la actividad farmacológica, los efectos secundarios, el metabolismo del fármaco, el mecanismo de acción, la seguridad o las interacciones farmacológicas del Fármaco de Prueba del Patrocinador o (b) ensayos de biomarcadores, métodos de diagnósticos o productos de diagnósticos, que se pueden usar para predecir la resistencia o respuesta del paciente al Fármaco de Prueba del **PATROCINADOR** o se pueden usar de cualquier forma para seleccionar pacientes para el tratamiento con el Fármaco de Prueba del Patrocinador. Las historias clínicas de los sujetos serán propiedad intelectual del Instituto.

b. A solicitud del **PATROCINADOR** y por cuenta y control exclusivos de este, el **INSTITUTO** le solicitará al **PATROCINADOR** o se unirá con este (o con la persona que este designe) en la ejecución y entrega de todos los instrumentos necesarios o razonablemente útiles para habilitar al **PATROCINADOR** (o a la persona que este designe) para solicitar patentes (y obtener alguna extensión de términos de la patente, certificado de protección complementaria, de la división, validación, nueva emisión, continuación o renovación), como privilegio o cualquier otra protección de todo Producto en Investigación del **PATROCINADOR** en cualquier parte

its designee). The Investigator and the Study Site Personnel shall do likewise. The Institute shall execute or ensure the execution of all the necessary documents to achieve the foregoing, which includes allocations to the Sponsor (or its designee) as may be necessary or useful for the conferring of all the rights in the Sponsor's Investigational Product, without any additional consideration. The Investigator and the Study Center Personnel shall do likewise.

c. The **INSTITUTE** shall immediately and completely disclose to the **SPONSOR** all the "Institution's Investigational Product" (defined as Intellectual Property that is not the Sponsor's Investigational Product, which is designed, generated or otherwise created by the Institute, the Investigator or any Study Center Personnel [other than the Sponsor] according to the Study or in relation thereto). The Investigator and the Study Site Personnel shall do likewise. The Institute shall be the owner of all rights and titles in the Institute's Investigational Product. The Institute hereby grants the Sponsor a non-exclusive, global, perpetual and royalty-free license, with the right to grant sublicenses in order to use the Institute's Investigational Product for any purpose.

del mundo, según lo determine a su discreción el **PATROCINADOR** (o persona que este designe). Asimismo, ocasionará que el Investigador y el Personal del Sitio del Estudio se desempeñen de igual manera. El Instituto ejecutará u ocasionará que se ejecuten todos los documentos necesarios para afectar lo mencionado anteriormente, que incluye asignaciones al Patrocinador (o a la persona que este designe) según sea necesario o útil para conferir todos los derechos del Producto en Investigación del Patrocinador, sin consideración adicional. Asimismo, ocasionará que el Investigador y el Personal del Centro del Estudio se desempeñen de igual manera.

c. El **INSTITUTO** le divulgará de manera inmediata y completa al **PATROCINADOR** todo el "Producto en Investigación de la Institución" (definido como Propiedad Intelectual que no sea el Producto en Investigación del Patrocinador que se concibe, genera o realiza de otro modo por el Instituto, el Investigador o cualquier Personal del Centro del Estudio [que no sea el Patrocinador] según el Estudio o en relación con este). Asimismo, ocasionará que el Investigador y el Personal del Sitio del Estudio se desempeñen de igual manera. El Instituto será propietario de todos los derechos y títulos del Producto en Investigación del Instituto. Por el presente documento, el Instituto le otorga al Patrocinador una licencia no exclusiva, mundial, perpetua y libre de regalías, con el derecho de otorgar sublicencias a fin de usar el Producto en Investigación del Instituto para cualquier fin.

d. The **SPONSOR** and the **INSTITUTE** shall preserve all the rights in their respective "Prior Intellectual Property" (defined as Intellectual Property that was the property of or was controlled, whether directly or indirectly, by one party prior to the date of entry into force). This Agreement is not designed to nor will it infer any assignment or granting of license, whether explicit or implicit, with regard to the Prior Intellectual Property. Notwithstanding the foregoing, the "**INSTITUTE**" shall grant the Sponsor a perpetual, global, non-exclusive, and royalty-free license, with the right to grant sub-licenses, to use the Institute's Prior Intellectual Property to the extent required for the use and development of the Sponsor's Test Drug and the **SPONSOR'S** Investigational Product and the granting of licenses in accordance with Clause Twenty.

EIGHT. TAXES: The resources that "**THE SPONSOR**" will give "**THE INSTITUTE**" to carry out "**THE PROTOCOL**" shall be considered external funds and not assets of the Institute, which will only administer them, so they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV 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 most ample receipt allowed by law

d. El **PATROCINADOR** y el **INSTITUTO** conservarán todos los derechos en su respectiva "Propiedad Intelectual Previa" (definida como Propiedad Intelectual que fue propiedad o estuvo controlada, de manera directa o indirecta, por una parte anterior a la Fecha de entrada en vigencia). Este Acuerdo no está diseñado ni deducirá ninguna asignación o concesión de licencia, ya sea expresa o implícita, con respecto a la Propiedad Intelectual Previa. No obstante lo anterior, por el presente documento, el "**INSTITUTO**" le concede al Patrocinador una licencia perpetua, mundial, no exclusiva y libre de regalías, con el derecho de otorgar sublicencias, para usar la Propiedad Intelectual Previa del Instituto en la medida exigida para el uso y la explotación del Fármaco de Prueba del Patrocinador y el Producto en Investigación del **PATROCINADOR** y la concesión de licencias según cláusula Vigésima.

OCTAVA. IMPUESTOS: Los Recursos que "**EL PATROCINADOR**" a través de **PPD** 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 constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15 fracción IV 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

for all necessary legal purposes.

NINE. PROTOCOL: "THE INSTITUTE" previously agrees with **"THE SPONSOR"** that the procedures established in **"THE PROTOCOL,"** according to which **"THE PROTOCOL" will be carried out,** are attached to this Collaboration Agreement as **Annex C,** which is an integral part of this Agreement.

"THE PARTIES" agree that in the event of a difference or conflict between the Protocol and this Agreement, the provisions of the Agreement shall prevail. The Protocol shall prevail for Clinical aspects and the terms of the Agreement shall prevails over the other aspects.

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

ELEVEN. 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.**

TWELVE. RESEARCH COMMITTEES. **"THE INSTITUTE"** agrees that during

que en derecho corresponda, para todos los efectos legales a que haya lugar.

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

"LAS PARTES" convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre el Protocolo y el presente Convenio, prevalecerá lo acordado en el Convenio. Prevalecerá lo acordado en el Protocolo respecto a los aspectos Clínicos y los términos del Convenio prevalecerán respecto a los otros aspectos.

DÉCIMA. DEL INVESTIGADOR: "EL INVESTIGADOR" 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

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 Conference on Harmonization (ICH)" of Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act on the subject of Clinical Research.

THIRTEEN. PATIENT RECRUITMENT.

Once the term of the Agreement has commenced, **"THE INSTITUTE"** shall start recruiting Participants in accordance with the provisions of **"THE PROTOCOL,"** which is an integral part of this Agreement.

FOURTEEN. CONSENT OF THE INVESTIGATORS.

Before beginning any procedure specific to the Protocol, the Investigator or the person designated by **"THE INSTITUTE"** shall obtain written consent from **"THE PARTICIPANT."** This obligation also applies to those subjects who are deemed ineligible after the screening process.

The research method that shall be carried out with **"THE PARTICIPANT"** involves obtaining his/her consent, in accordance with the provisions of Official Mexican Regulation NOM-012-SSA3-2012 and NOM-004-SSA3-2012 referring the Medical Record and the Ethical Principles agreed upon at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29th

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 Harmonization (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 PARTICIPANTES.

Una vez que inicie la vigencia del Convenio, **"EL INSTITUTO"** comenzará el reclutamiento de los Participantes, conforme a lo establecido en **"EL PROTOCOLO"** que forma parte integrante del presente Convenio.

DÉCIMA CUARTA. CONSENTIMIENTO DE LOS INVESTIGADORES.

Antes de comenzar cualquier procedimiento específico del Protocolo, el Investigador o la persona que designe **"EL INSTITUTO"**, deberá obtener por escrito el consentimiento de **"EL PARTICIPANTE"**. Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con **"EL PARTICIPANTE"** es obtener su consentimiento, de acuerdo a lo que se determina en 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 18^a Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29^a Asamblea

World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975, and the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, as well as the 41st World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48th General Assembly Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52nd General Assembly in Edinburgh, Scotland, held in October 2000; Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) Washington, 2002; Classification Note added by the General Assembly AAM, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013, in any case, the regulation that provides the Participant with the highest degree of protection shall apply.

FIFTEEN. 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 PARTICIPANTS," 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 violation of the guidelines of "THE PROTOCOL" or by "THE PARTICIPANT's" failure to follow the investigators' instructions; likewise, no compensation will apply to

Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35^a. Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41^a Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48^a Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52^a Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 2000, Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokyo 2004; 59^a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Participante.

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 "LOS 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 PROTOCOLO" o por no cumplir "EL PARTICIPANTE" con las instrucciones de los investigadores; asimismo no se

the participants due to loss of financial income, loss of time or inconvenience for the participants.

If the injuries or lesions that might occur do not result directly from the drug and/or procedure of the Project or Research Protocol, the expenses incurred due to other external causes must be covered directly by **"THE PARTICIPANTS"** of the Project or Research Protocol.

a. When requested, the **"SPONSOR's"** compensation for the **"INSTITUTE"** and the **"INVESTIGATOR"** shall be governed by a separate agreement letter.

b. **"PPD"** shall indemnify, defend, and hold the **"INSTITUTE"** and **"INVESTIGATOR"** harmless from liability for any loss, injury, cost and expense, including, but not limited to, reasonable attorneys' fees incurred by the **"INSTITUTE"** and the **"INVESTIGATOR"** as a result of negligence, willful misconduct or breach of the Agreement by **"PPD"**.

c. The **"INSTITUTE"** and the **"INVESTIGATOR"** shall indemnify, defend, and hold **"PPD"** and the **"SPONSOR"** harmless from liability for any loss, injury, damage, cost and expense, including, but not limited to, reasonable attorneys' fees incurred by the **"INSTITUTE"** and the **"INVESTIGATOR"** as a result of negligence, willful misconduct or breach of the Agreement by **"PPD"** or the

aplicará compensación alguna a los 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 **"LOS PARTICIPANTES"** del Proyecto o Protocolo de Investigación.

a. Cuando se solicite, la Indemnización del **"INSTITUTO"** y el **"INVESTIGADOR"** por el **"PATROCINADOR"** se registrá por una carta acuerdo separada.

b. **"PPD"** deberá indemnizar, defender y eximir de responsabilidad al **"INSTITUTO"** y al **"INVESTIGADOR"** por las pérdidas, lesiones, daños, costos y gastos, incluidos, sin carácter taxativo, los honorarios razonables de abogados, incurridos por el **"INSTITUTO"** el **"INVESTIGADOR"** como resultado de una negligencia, conducta indebida voluntaria o incumplimiento del Convenio por parte de **"PPD"**.

c. El **"INSTITUTO"** y el **"INVESTIGADOR"** deberán indemnizar, defender y eximir de responsabilidad a **"PPD"** y al **"PATROCINADOR"** por las pérdidas, lesiones, daños, costos y gastos, incluidos, sin carácter taxativo, los honorarios razonables de abogados, incurridos por el **"INSTITUTO"** y el **"INVESTIGADOR"** como resultado de una negligencia, conducta indebida voluntaria o incumplimiento del Convenio por parte de **"PPD"** o el

"SPONSOR".

SIXTEEN. 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 drugs and material provided by "THE SPONSOR" to "THE INSTITUTE" to carry out "THE PROTOCOL" may not be used for any other purpose.

Medications and material provided by "THE SPONSOR" must be stored by "THE INSTITUTE" in a dry, safe place, under lock and key.

"THE INVESTIGATOR" will be responsible for counting the drug received from "THE SPONSOR" to be administered to "THE PARTICIPANTS."

SEVENTEEN. CUSTODY AND STORAGE OF ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" to undertake to keep custody of the documents classified by national and international laws as essential and source of all Participants of "THE PROTOCOL," among other medical records, for the period of 15 years from the conclusion of "THE PROTOCOL."

EIGHTEEN. INTELLECTUAL PROPERTY: In the event that "THE SPONSOR" is a legal entity belonging to the pharmaceutical industry, all forms,

"PATROCINADOR".

DÉCIMA SEXTA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar "EL PROTOCOLO", los cuales, serán proporcionados por "PPD", conforme a los límites y pautas establecidas en "EL PROTOCOLO" Todo medicamento y material suministrado por "EL PATROCINADOR" a "EL INSTITUTO" para realizar "EL PROTOCOLO" no podrá ser utilizado para ningún otro fin.

El medicamento y material suministrado por "EL PATROCINADOR" deberá ser almacenado por "EL INSTITUTO" en un lugar seco, seguro y bajo resguardo.

Será responsabilidad de "EL INVESTIGADOR" llevar a cabo la contabilidad del medicamento recibido por "EL PATROCINADOR" para aplicarse a "LOS PARTICIPANTES".

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 los Participantes del "EL PROTOCOLO", entre otros los expedientes clínicos, por un período de (15) años, a partir de la conclusión de "EL PROTOCOLO".

DÉCIMA OCTAVA. PROPIEDAD INTELLECTUAL: En caso de que "EL PATROCINADOR" sea una persona moral perteneciente a la industria

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 to **"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.

NINETEEN. CONFIDENTIALITY: **"THE PARTIES"** agree to keep the activities and information they provide to each other arising from the conduct of **"THE PROTOCOL"** and from this Agreement strictly confidential; therefore, it may not be disclosed to third parties and will only be disclosed to the employees or collaborators who must have it by virtue of their participation in **"THE PROTOCOL."** 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, 83, 85 and 86 of the Law on Industrial Property.

The obligation of confidentiality and of reserve shall have indefinite duration in terms of the Federal Law of Transparency and Access to Public Government Information, taking effect

farmacéutica; 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 **"EL INVESTIGADOR"**.

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.

DÉCIMA CONFIDENCIALIDAD: **NOVENA. "LAS PARTES"** 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, por lo que no se podrá revelar a terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en **"EL PROTOCOLO"**. Por su parte, **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** 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, 83, 85 y 86 de la Ley de la Propiedad Industrial.

La obligación de confidencialidad y de reserva tendrá una vigencia indefinida en términos de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la

from the signing of this Agreement, and shall end when that information becomes public domain.

TWENTY. PUBLICATION OF THE RESULTS:

a. **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** acknowledge and agree that Sponsor or its Affiliates will post a Study Protocol summary on a publicly available protocol register prior to the enrollment of subjects. Regardless of the outcome of the Study, Sponsor or its Affiliates will post the Study results on a publicly available results register no later than the latest to occur of the following: (1) twelve (12) months following completion of the Study at all Institutions; (2) thirty (30) days following marketing approval of the Study drug, or (3) twelve (12) months following termination of the development of the Study drug. Posting of summary Study results may occur prior to publication of Study results in the peer-reviewed literature. If feasible, Sponsor or its Affiliates will seek to publish the Study results in the searchable, peer reviewed scientific literature, regardless of the outcome of the Study. **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** agree that Sponsor or its Affiliates may make public a summary of the Protocol and Study results from all Study sites, including the names of Principal Investigators at each Institution and Institutions conducting the Study, in one or more publicly accessible worldwide registers at any time after the commencement of the Study. In the event Sponsor or an Affiliate of the Sponsor coordinates a publication or presentation of Study results from all Study sites (a "Multicenter Publication"),

Información Pública Gubernamental, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

VIGÉSIMA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:

a. **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** reconocen y aceptan que el Patrocinador o sus Afiliados publicarán un resumen del Protocolo del estudio en un registro público de protocolos antes de la inscripción de sujetos. Independientemente de los resultados del Estudio, el Patrocinador o sus Afiliados los publicarán en un registro público de resultados a más tardar cuando se cumpla el último de los siguientes plazos: (1) doce (12) meses a partir de la finalización del Estudio en todas las Instituciones; (2) treinta (30) días a partir de la aprobación para comercializar el fármaco del Estudio, o (3) doce (12) meses a partir de la terminación del desarrollo del fármaco del Estudio. La publicación del resumen de resultados del Estudio puede producirse antes de la divulgación de los resultados del Estudio en publicaciones especializadas. De ser posible, el Patrocinador o sus Afiliados intentarán divulgar los resultados del Estudio en dichas publicaciones específicas, que están sujetas a búsquedas y consultas por parte de colegas, independientemente de los resultados del Estudio. **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** aceptan que el Patrocinador o sus Afiliados podrán divulgar un resumen del Protocolo y los resultados del Estudio obtenidos de todos los sitios del Estudio, incluidos los nombres de las Instituciones que hayan realizado el Estudio y de los

the participation of Principal Investigator or other representative of **"THE INSTITUTE"** as a named author shall be determined in accordance with Sponsor policy and generally accepted standards for authorship. If the **"THE INVESTIGATOR"** or other representative of **"THE INSTITUTE"** is a named author of the Multicenter Publication, such person shall have access to the Study data from all Institutions as necessary to fully participate in the development of the Multicenter Publication. **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** shall ensure that each comply with the obligations identified in this subparagraph (a).

b. **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"**, consistent with scientific standards and in a scientific forum, may publish or present the Study results from **"THE INSTITUTE's"** or **"THE INVESTIGATOR's"** Study data (an **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"** Publication), provided that **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"** Publication does not also disclose any Sponsor Information other than the Study results from **"THE INSTITUTE's"** or **"THE INVESTIGATOR's"** Study data. **"THE INSTITUTE"** and **"THE**

Investigadores principales en cada Institución, en uno o más registros de acceso público a través de Internet en cualquier momento a partir del inicio del Estudio. En el caso de que el Patrocinador o un Afiliado del Patrocinador coordinen una publicación o presentación de los resultados del Estudio de todas las Instituciones (una "Publicación multicéntrica"), la participación del Investigador principal u otro representante o Institución identificados como autores se determinará conforme a las políticas del Patrocinador y las normas de autoría comúnmente aceptadas. Si **"EL INVESTIGADOR"** u otro representante o **"EL INSTITUTO"** se identificaran como autores de la Publicación multicéntrica, dicha persona o entidad tendrá acceso a los datos del Estudio obtenidos de todas las Instituciones según resulte necesario para su plena participación en el desarrollo de la Publicación multicéntrica. **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** se asegurarán de que cada uno cumpla con las obligaciones que se identifican en el presente subpárrafo (a).

b. **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"**, de conformidad con las normas científicas y en un foro de científicos, podrá publicar o presentar los resultados del Estudio obtenidos a partir de los datos del Estudio de **"EL INSTITUTO"** o **"EL INVESTIGADOR"** (una "Publicación de la Institución o **"EL INVESTIGADOR"**"), siempre que la Publicación de **"EL INSTITUTO"** o **"EL INVESTIGADOR"** no divulgue también otra información del Patrocinador aparte de los resultados del Estudio provenientes de los datos del Estudio de **"EL INSTITUTO"** o **"EL**

INVESTIGATOR shall submit to Sponsor for review and comment any proposed **“THE INSTITUTION”** or **“THE INVESTIGATOR”** Publication at least thirty (30) days prior to submitting the **“THE INSTITUTE”** or Principal Investigator Publication to any third party. If Sponsor requests a delay in order to file patent applications relating to an Invention, **“THE INSTITUTE”** and **“THE INVESTIGATOR”** agree to delay submitting the **“THE INSTITUTE”** or **“THE INVESTIGATOR”** Publication to any third party for up to one hundred twenty (120) days after Sponsor’s request. **“THE INSTITUTE”** and **“THE INVESTIGATOR”** also agree that any **“THE INSTITUTION”** or **“THE INVESTIGATOR”** Publication shall only be made after the Multicenter Publication, provided that the Multicenter Publication is submitted within twelve (12) months after conclusion of the Study at all sites. **“THE INVESTIGATOR”** and **“THE INVESTIGATOR”** shall ensure that each comply with the obligations identified in this subparagraph (b).

c. FINANCIAL DISCLOSURE IN PUBLICATIONS

Any participation of **“INVESTIGATOR”** or other representatives of **“THE INSTITUTE”** as a named author of this Multicenter Publication will be determined in accordance with the International Committee of Medical Journal Editors (**“ICMJE”**) Uniform Requirements for

INVESTIGADOR. La Institución y **“EL INVESTIGADOR”** deberán entregar al Patrocinador, para su revisión y observación, cualquier propuesta de Publicación de **“EL INSTITUTO”** o **“EL INVESTIGADOR”** al menos treinta (30) días antes de la divulgación de la Publicación de **“EL INSTITUTO”** o **“EL INVESTIGADOR”** a un tercero. En el caso de que el Patrocinador solicitara una postergación a fin de presentar solicitudes de patentes relacionadas con una Invención, **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** aceptan postergar la presentación de la Publicación del **“EL INSTITUTO”** o **“EL INVESTIGADOR”** a un tercero por hasta ciento veinte (120) días a partir de la solicitud del Patrocinador. **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** también aceptan que no se divulgará ninguna Publicación de **“EL INSTITUTO”** o **“EL INVESTIGADOR”** antes de que se presente la Publicación multicéntrica, siempre que la Publicación multicéntrica se presente en un plazo de doce (12) meses desde la finalización del Estudio en todo los sitios. **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** se asegurarán de que cada uno cumpla con las obligaciones que se identifican en el presente subpárrafo (b).

c. DIVULGACIÓN FINANCIERA EN LAS PUBLICACIONES

Cualquier participación del **“INVESTIGADOR”** u otro representante de **“EL INSTITUTO”** como autor nombrado de esta Publicación Multicéntrica será determinada en conformidad con los Requisitos Uniformes para Manuscritos

Manuscripts, and **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** acknowledge that the enrollment of Study subjects alone is not a qualification for authorship. If the **"THE INVESTIGATOR"** or other representative of **"THE INSTITUTE"** is a named author of the Multicenter Publication, SPONSOR and **"THE INSTITUTE"** (on behalf of such authors at Institution) agree that authors will have access to the Study data from all Study sites as necessary to fully participate in the development of the Multicenter Publication; will adhere to ICMJE requirements regarding authorship; will disclose as part of the Multicenter Publication that SPONSOR financially supported the Study and any personal financial relationship with SPONSOR; has made substantial contributions to the Study and has given or will give final approval to the version of the Multicenter Publication ultimately published; and upon completion of author activities will certify in writing to the foregoing and that the authored publication is fair, accurate, and balanced. **"THE INSTITUTE"** agrees that Sponsor's financial support of the Study will be disclosed in any **"INSTITUTE'S"** Publication and will require all authors of such **"INSTITUTE"** Publication to disclose any financial relationship with Sponsor.

d. The obligations of this Section shall survive termination of this Agreement.

del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas ("ICMJE"), y **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** reconocen que el enrolamiento de los sujetos del estudio por sí solo no constituye una calificación de autoría. Si **"EL INVESTIGADOR"** u otro representante de **"EL INSTITUTO"** es un autor nombrado de la Publicación Multicéntrica, el PATROCINADOR y **"EL INSTITUTO"** (en nombre de tales autores de la Institución) acuerdan que los autores tendrán acceso a los datos del estudio de todos los centros del estudio según sea necesario para participar cabalmente en el desarrollo de la publicación, cumplirán con los requisitos de ICMJE en relación a la autoría, divulgarán como parte de la Publicación Multicéntrica que el PATROCINADOR apoyó financieramente el Estudio y cualquier relación financiera personal con el PATROCINADOR; ha realizado contribuciones sustanciales al Estudio y ha dado o dará a aprobación final a la versión de la Publicación Multicéntrica que finalmente se publique; y una vez finalizadas las actividades certificará por escrito lo mencionado anteriormente y que la publicación confeccionada es justa, precisa y equilibrada. **"EL INSTITUTO"** acuerda que el apoyo financiero del Estudio por parte del Patrocinador será divulgado en cualquiera de las publicaciones de **"EL INSTITUTO"** y requerirá que todos los autores de tal Publicación de **"EL INSTITUTO"** divulguen cualquier relación financiera con el Patrocinador.

d. Las obligaciones de esta Sección seguirán vigentes luego de la extinción de este Acuerdo.

SPONSOR may make public the amount of funding provided to study centre for the conduct of the Study and may identify the study **INSTITUTION** and **INVESTIGATOR** as part of this disclosure;

TWENTY-ONE. 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 Project or Research Protocol; therefore, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall provide access 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 PARTICIPANTS" 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 PARTICIPANTS** in "THE PROTOCOL" shall be respected in accordance with ethical standards and applicable laws.

TWENTY-TWO. GENERATION AND TRANSMISSION OF CLINICAL DATA: "THE PARTIES" agree that "The INVESTIGATOR" shall record and document in the medical record all information that is recorded in the case

El Patrocinador podría hacer pública la cantidad de fondos proporcionada al sitio por el desarrollo del Protocolo y puede identificar el sitio de Estudio y a "EL INVESTIGADOR" como parte de dicha divulgación.

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, por lo que "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" facilitaran el acceso 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.

"LOS 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 **LOS 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 PARTES" convienen que "EL INVESTIGADOR" deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información

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."**

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-FOUR. REPORTING SERIOUS ADVERSE EVENTS: **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** shall report the events that are considered adverse events in accordance with the Guidelines of the "International Conference on Harmonization (ICH)" and Good Clinical Practice, as well as **"THE PROTOCOL,"** from the beginning and during the conduct of the Project or Research Protocol. The report of these adverse events shall be reported within no more than 24 hours after **"THE INVESTIGATOR"** and/or **"THE INSTITUTE"** have become aware of the event.

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"**.

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 **"EL INVESTIGADOR"** un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. **"EL INVESTIGADOR"** atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por el Patrocinador.

VIGÉSIMA CUARTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS: **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deberán reportar los eventos que de acuerdo 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, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación. El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24:00 horas después de que **"EL INVESTIGADOR"** y/o **"EL INSTITUTO"** hayan tenido conocimiento del evento.

TWENTY-FIVE. 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-SIX. PROJECT OR RESEARCH PROTOCOL REGISTRY: "THE PARTIES" agree, authorize and empower "THE INSTITUTE" to keep 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 Project or Research Protocol; such record will not include details related to methodology or results of "THE PROTOCOL."

TWENTY-SEVEN. Human Rights

Institution and Principal Investigator represent that, with respect to employment and conducting the Study under this Agreement, Institution and Principal Investigator will:

QUINTA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INVESTIGADOR" 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: 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 detalles metodológicos, ni resultados de "EL PROTOCOLO".

VIGÉSIMA SÉPTIMA. Derechos humanos

La Institución y el Investigador principal manifiestan que, con respecto al empleo y el desarrollo del Estudio en virtud del presente Acuerdo, se comprometen a lo siguiente:

<p>(a) not use child labor in circumstances that could cause physical or emotional impairment to the child;</p> <p>(b) not use forced labor (prison, indentured, bonded or otherwise);</p> <p>(c) provide a safe and healthy workplace; safe housing (if housing is provided by Institution to its employees); and access to clean water, food, and emergency healthcare in the event of accidents in the workplace;</p> <p>(d) not discriminate against employees on any grounds (including race, religion, disability or gender);</p> <p>(e) not use corporal punishment or cruel or abusive disciplinary practices;</p> <p>(f) pay at least the minimum wage and provide any legally mandated benefits;</p> <p>(g) comply with laws on working hours and employment rights;</p> <p>(h) respect employees' right to join and form independent trade unions;</p> <p>(i) encourage subcontractors under this Agreement to comply with these standards;</p> <p>(j) maintain a complaints process to address any breach of these standards.</p>	<p>(a) no usar mano de obra infantil en circunstancias que pudieran ocasionar daños físicos o emocionales en los niños;</p> <p>(b) no usar mano de obra forzada (prisión, contratos de cumplimiento forzoso, servidumbre por deudas, etc.);</p> <p>(c) proporcionar un lugar de trabajo seguro y saludable, viviendas seguras (si la Institución ofrece alojamiento a sus empleados), y acceso a agua limpia, comida y atención médica de emergencia en caso de accidentes en el lugar de trabajo;</p> <p>(d) no discriminar a los empleados por ningún motivo (incluidos raza, religión, discapacidad o género);</p> <p>(e) no usar castigos corporales ni adoptar prácticas disciplinarias crueles o abusivas;</p> <p>(f) pagar al menos el salario mínimo y brindar todos los beneficios que disponga la ley;</p> <p>(g) cumplir con las disposiciones legales referentes al horario laboral y los derechos de empleo;</p> <p>(h) respetar el derecho de los empleados de formar y afiliarse a sindicatos independientes;</p> <p>(i) promover el cumplimiento de estas normas entre los subcontratistas que rija este Acuerdo;</p> <p>(j) mantener un proceso de reclamos para abordar cualquier</p>
---	---

TWENTY-EIGHT. 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 replace all statements, declarations or agreements, prior or current, verbal or written, made between "THE PARTIES" with regard to the matter 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 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.

TWENTY NINE. PROHIBITION TO TRANSFER RIGHTS OF THE AGREEMENT: "The INSTITUTE" and "the INVESTIGATOR" may not assign this Agreement, their rights or obligations, in whole or in part, without the prior written consent of PPD and the **SPONSOR**. PPD may assign this Agreement to the Sponsor, or the latter's assignee, with written notification to the Institute and the Investigator, in which

incumplimiento de estas normas

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, constituye 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.

VIGÉSIMA NOVENA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO: "El INSTITUTO" y "el INVESTIGADOR" no podrán ceder el presente Convenio, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, sin el previo consentimiento por escrito de PPD y el **PATROCINADOR**. PPD puede ceder este Convenio al Patrocinador, o a quien este asigne, previa notificación por escrito al Instituto y al Investigador, en cuyo caso el Instituto y el Investigador

case the Institute and the Investigator shall permanently hold PPD harmless from any claim or liability under this Agreement after the date of entry into force of this assignment. The Sponsor may assign its rights and obligations under this Agreement to its affiliates., unless it has the prior written consent of the other Parties.

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

- a). If "THE PARTIES" agree to terminate it in writing;
- b). If the term expires and "THE PARTIES" do not renew this Agreement in writing prior to its expiration;
- c). 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;
- d). If the objective of the Agreement is met prior to the expiration of the term of this document;
- e). In the event that any of "THE PARTIES" fails to comply with any

eximirán permanentemente a PPD de todo reclamo y responsabilidad como resultado de este Convenio con posterioridad a la fecha de entrada en vigencia de dicha cesión. El Patrocinador puede ceder sus derechos y obligaciones según este Convenio a sus afiliados.

Salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

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

- a). Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito;
- b). Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento;
- c) 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;
- d). Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento;
- e). En el supuesto de que alguna de "LAS PARTES" incumpla con

<p>obligations under this Agreement or with the legal statutes that may apply, the Party in compliance 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 twenty (20) working days after being notified, stating the facts and considerations explaining the alleged omission and the actions that it will take to remedy the failure.</p> <p>If the party in breach of its obligations does not clarify, rectify or fix the omissions within the indicated period, then the other party may demand specific performance or terminate this Agreement without a court order by simply notifying it in writing.</p> <p>EARLY TERMINATION:</p> <p>PPD may, at its sole discretion, terminate this Agreement, with or without just cause, by giving thirty (30) days written notification to the Institute and the Investigator.</p> <p>PPD may terminate this Agreement immediately for any of the following reasons:</p> <p>The Food and Drug Administration (FDA,) and/or COFEPRIS revoke the authorization and the approval for the conduct of the Study;</p> <p>The data and results of the Study tests justify the discontinuation of the Study for</p>	<p>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 20 (veinte) 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.</p> <p>Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo 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.</p> <p>TERMINACIÓN ANTICIPADA:</p> <p>PPD puede, a su entera discreción, extinguir este Convenio, con o sin justa causa, previa notificación por escrito Al Instituto y al Investigador con una antelación de treinta (30) días.</p> <p>PPD puede extinguir este Convenio de inmediato por cualquiera de las siguientes razones:</p> <p>Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Fármacos) y/o COFEPRIS revocan la autorización y la aprobación para realizar el Estudio;</p> <p>Los datos y los resultados de las pruebas del Estudio justifican la</p>
--	---

any reason, including the safety and well-being of the Study subjects;

(1) PPD believes, at its sole discretion, that the Investigator did not recruit or register a sufficient number of subjects to participate in the Study, so that the statistical requirements of the Study could be fulfilled; or

(2) PPD believes, at its sole discretion, that the Institute or the Investigator substantially breached the clauses of this Agreement;

(3) The service agreement between PPD and the Sponsor for the conduct of the study has expired or the Sponsor stops enrolling subjects for the Study; or

(4) as otherwise required by the applicable laws.

d. The Institute recognizes that the Study is part of a multi-center Study and when the enrollment target for the multi-center Study has been fully met, enrollment will be discontinued at all centers, including the Institute, regardless of whether the Institute or any other center has achieved its individual enrollment target.

e. The Institute or the Investigator may terminate this Agreement, with thirty (30) days written notification, for a substantial breach by PPD, if this breach is not remedied during those 30 days. The Institute or the Investigator may also terminate this Agreement, with thirty (30) days written notification if the Sponsor or PPD makes changes to the Study that considerably

interrupción del Estudio por cualquier motivo, incluso la seguridad y el bienestar de los sujetos del Estudio;

(1) PPD considera, a su entera discreción, que el Investigador no reclutó o inscribió una cantidad suficiente de sujetos para que participen en el Estudio, de modo que puedan cumplirse los requisitos estadísticos del Estudio; o

(2) PPD considera, a su entera discreción, que el Instituto o el Investigador violaron sustancialmente las cláusulas de este Convenio;

(3) El contrato de servicios entre PPD y el Patrocinador para la realización del Estudio se extingue o el Patrocinador deja de inscribir sujetos para el Estudio; o

(4) según se exija de otro modo por las leyes aplicables.

d. El Instituto reconoce que el Estudio es parte de un Estudio multicéntrico y cuando se logre el objetivo de inscripción para el Estudio multicéntrico en su totalidad, la inscripción se cerrará en todos los centros, incluida la Institución, independientemente de si la Institución o cualquier otro centro haya logrado su objetivo individual de inscripción.

e. El Instituto o el Investigador pueden extinguir este Convenio, previa notificación por escrito con una antelación de treinta (30) días, por violación sustancial de PPD, si dicha violación no se subsana en el transcurso de esos 30 días. El Instituto o el Investigador también pueden extinguir este Convenio, previa notificación por escrito con una

increase the costs for the conduct of said Study for the "INSTITUTE".

f. After receipt of a termination notice, the Institute and the Investigator shall immediately suspend the enrollment of subjects in the Study, discontinue procedures started on subjects already enrolled in the Protocol (to the extent possible, from a medical perspective) and avoid incurring additional costs and expenses as much as possible.

g. In the event of termination, the sum payable under this Agreement shall be limited to the prorated charges for Services actually provided under the Protocol, in accordance with Clause Three of this Agreement and the budget attached and included in the Agreement referred to as **Annex C** (the "Budget"). The sums already paid to the Institute or to the Investigator, but not yet due under this Agreement, shall be reimbursed to PPD without any notification, within thirty (30) days of PPD's final visit to the site.

h. In the event of early conclusion or termination of the Study, the Institute and/or the Investigator shall prepare and submit a final report to PPD with all the relevant information about the Study, as explained in the Protocol, including all the data and results of the Study, and shall return, to the respective owner, all the information from PPD and the Sponsor, as defined herein.

antelación de treinta (30) días si el Patrocinador o PPD hacen cambios al Estudio que aumenten considerablemente los costos de la realización del Estudio del Instituto.

f. Tras recibir una notificación de extinción, el Instituto y el Investigador deberán suspender de inmediato el ingreso de sujetos al Estudio, interrumpir los procedimientos que se iniciaron en los sujetos ya ingresados al Protocolo (en tanto se pueda desde el punto de vista médico) y abstenerse de incurrir en costos y gastos adicionales en la mayor medida posible.

g. En caso de extinción, la suma pagadera conforme a este Convenio se limitará a los cargos prorrateados sobre la base de los Servicios realmente prestados con arreglo al Protocolo, de conformidad con la Cláusula Tercera del presente y el presupuesto adjunto e incorporado al presente a modo de referencia como **Anexo C** (el "Presupuesto"). Los montos ya pagados al Instituto o al Investigador, pero no vencidos de conformidad con el presente Convenio, deberán ser devueltos a PPD sin intimación dentro de los treinta (30) días de la visita final de PPD al sitio.

h. En caso de conclusión o extinción anticipada del Estudio, el Instituto y/o el Investigador prepararán y entregarán a PPD un informe final con toda la información pertinente del Estudio, tal como se explica en el Protocolo, incluidos todos los datos y resultados del Estudio, y devolverán, a su respectivo dueño toda la Información de PPD y del Patrocinador, tal como se define en el presente.

Handwritten signature and initials, possibly 'J24'.

i. In the event of early conclusion or termination of the Study, all of the Sponsor's Test Drugs, compounds, devices and other materials not used in the Study, provided to the Institute or the Investigator for or on behalf of the Sponsor or PPD, shall be returned or destroyed as indicated by PPD or its designee. The Institute or the Investigator shall not sell any unused portion of the Sponsor's Test Drug. If equipment is provided to the Institute or to the Investigator, it must be returned to PPD upon completion of the Study or the early conclusion thereof. If the Institute or the Investigator does not return the equipment, the fair market price for this equipment will be deducted from the final payment.

j. Pursuant to this document, "the **SPONSOR**" may terminate the Agreement immediately, with written notification to all parties, for concerns regarding safety or as otherwise required by the applicable laws. "The **SPONSOR**" may terminate the Study for any reason, with written notification. After receipt of a termination notice, the Institute and "the **INVESTIGATOR**" shall immediately suspend the enrollment of subjects in the Study, discontinue procedures started on subjects already enrolled in the "**PROTOCOL**" (to the extent possible, from a medical perspective) and avoid incurring additional costs and expenses as much as possible.

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

i. En caso de conclusión o extinción anticipada del Estudio, todos los Fármacos de Prueba del Patrocinador, compuestos, dispositivos y otros materiales no utilizados en el Estudio, suministrados al Instituto o al Investigador por o en nombre del Patrocinador o PPD deberán ser devueltos o destruidos según lo indique PPD o la persona que este designe. El Instituto o el Investigador no deben vender ningún Fármaco de Prueba del Patrocinador no usado. Si se proporcionan los equipos al Instituto o al Investigador estos se deben devolver a PPD en la finalización del Estudio o extinción anticipada de este. Si el Instituto o el Investigador no devuelven los equipos, se deducirá el precio justo del mercado de los equipos en el pago final.

j. "El **PATROCINADOR**" puede extinguir el Convenio inmediatamente, previa notificación por escrito a todas las partes, en virtud del presente documento, por inquietudes con respecto a la seguridad o según lo exijan de otro modo las leyes aplicables. "El **PATROCINADOR**" puede extinguir el Estudio por cualquier motivo, previa notificación por escrito. Tras recibir una notificación de extinción, el Instituto y "el **INVESTIGADOR**" deberán suspender de inmediato el ingreso de sujetos al Estudio, interrumpir los procedimientos que se iniciaron en los sujetos ya ingresados al "**PROTOCOLO**" (en tanto se pueda desde el punto de vista médico) y abstenerse de incurrir en costos y gastos adicionales en la mayor medida posible

TRIGÉSIMA PRIMERA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los

<p>Annex A: Favorable opinion of the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios through its Comisión de Autorización Sanitaria.</p> <p>Annex B: Research Protocol.</p> <p>Annex C: Use of Resources.</p> <p>Annex D: Authorization from the Relevant Committees.</p> <p>Annex E: Indemnity Agreement</p> <p>Annex F: GSK Anti-Bribery And Anti-Corruption Terms</p> <p>THIRTY-SECOND. ADDRESSES: All notices and disclosures that "THE PARTIES" must send one another in relation to this Agreement shall be done in writing and sent by certified mail with acknowledgement 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:</p> <p>PPD Development, LP 929 North Front Street Wilmington NC 28401-3331 Ph: (910) 251-0081 Fax: (910) 762-5820</p> <p>PPD Mexico, SA, de C.V. Av. Paseo de la Reforma 505 Piso 37 Col. Cuauhtemoc D.F., México C.P. 06500 Atención: Cecilia Moreno Cantu</p>	<p>siguientes anexos:</p> <p>Anexo A: Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria.</p> <p>Anexo B: Protocolo de Investigación.</p> <p>Anexo C: Uso de los Recursos.</p> <p>Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.</p> <p>Anexo E: Formulario de Indemnización para Estudios Clínicos</p> <p>Anexo F: Disposiciones Contra Cohecho Y Corrupción De GSK</p> <p>TRIGÉSIMA SEGUNDA. 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:</p> <p>PPD Development, LP 929 North Front Street Wilmington NC 28401-3331 Ph: (910) 251-0081 Fax: (910) 762-5820</p> <p>PPD Mexico, SA, de C.V. Av. Paseo de la Reforma 505 Piso 37 Col. Cuauhtemoc D.F., México C.P. 06500 Atención: Cecilia Moreno Cantú</p>
--	---

The Institute: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F.

The Investigator: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F.

THIRTY-THIRD. JURISDICTION AND AUTHORITY:

For the interpretation and completion of this Agreement, and for all matters not expressly provided herein, **"THE PARTIES"** submit to the jurisdiction of the Federal Courts, thereby waiving the jurisdiction which may otherwise correspond due to their current or future domicile.

Having read this document and having been informed of its scope and contents, **"THE PARTIES"** involved herein sign and ratify it in four counterparts in Mexico City, Federal District on the 27th of March, 2015.

El Instituto: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F.

El Investigador: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F.

TRIGÉSIMA TERCERA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA:

Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, **"LAS PARTES"** se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales, por lo tanto renuncian al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

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 cuadruplicado en la Ciudad de México, Distrito Federal el 27 de marzo de 2015.

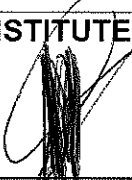
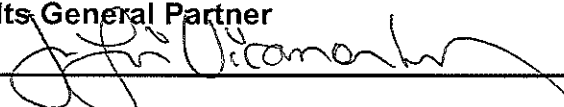
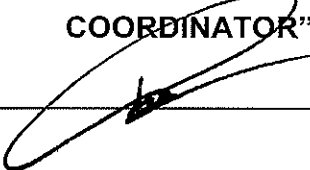
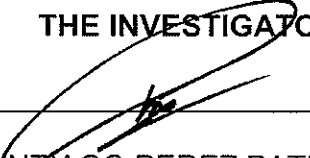


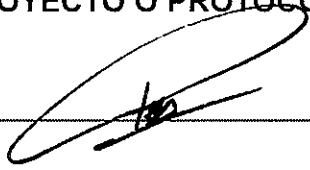
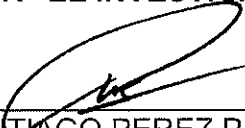
<p>FOR THE INSTITUTE</p>  <hr/> <p>DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ GENERAL DIRECTOR</p> <p>FOR PPD DEVELOPMENT, LP By: PPD GP, LLC Its General Partner</p>  <hr/> <p>Dr. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID</p> <p>BY "THE PROJECT OR PROTOCOL COORDINATOR"</p>  <hr/> <p>THE INVESTIGATOR</p>  <hr/> <p>DR. SANTIAGO PEREZ PATRIGEÓN</p>	<p>POR EL INSTITUTO</p>  <hr/> <p>DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ DIRECTOR GENERAL</p> <p>POR PPD DEVELOPMENT, LP Por: PPD GP, LLC Su Socio General</p>  <hr/> <p>Dr. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID</p> <p>POR "EL COORDINADOR DEL PROYECTO O PROTOCOLO"</p>  <hr/> <p>POR "EL INVESTIGADOR"</p>  <hr/> <p>DR. SANTIAGO PEREZ PATRIGEÓN</p>
--	--



Exhibit A: Favorable opinion of the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios through its Comisión de Autorización Sanitaria.

[logo:]
HEALTH
 SECRETARÍA
 DE SALUD
 [MINISTRY OF
 HEALTH]

[emblem:]
 UNITED
 MEXICAN
 STATES

UNITED MEXICAN STATES
 COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
 [FEDERAL COMMISSION FOR THE PROTECTION AGAINST SANITARY RISK]
 COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
 [HEALTH AUTHORIZATION COMMISSION]
 [watermark in the middle of the page:] [illegible]

Cofepris [logo]
 Comisión Federal para la Protección
 contra Riesgos Sanitarios

"2015, Year of General José María Morelos y Pavón".

PPD México, S.A. de C.V.
 Av. Paseo de la Reforma No. 505 Piso 37. C.P. 06500
 Mexico City.

143300912X3217/2015
 Mexico City, on February 09, 2015.

In response to the request with submission number 143300912X3217, dated December 19, 2014 received at the Centro Integral de Servicios [Comprehensive Services Center] (CIS), the following notification is issued by virtue of articles 4 fourth paragraph, 8, 14 and 16 of the Political Constitution of the United Mexican States; 17, 39 sections XV, XXI and XXIV of the Organic Law of the Federal Public Administration; 1, 2, 3, and 15, of the Federal Administrative Procedures Law; 1, 3 sections I, XXII and XXV, 4 section III, 13 Paragraph A items IX and X, 17 bis section IV, 102, 194 last paragraph, 194 bis, 204, 262, 315, 316, 317, 317 bis, 317 bis 1, 318 and 319 of Title Fourteen, 368 and 371 of the General Health Law; 1, 2 paragraph C item X and 36 of the Internal Regulations of the Secretaría de Salud; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 13, 14, 16, 21, 22, 62, 64, 67, 73, 98 and 116 section VI of the General Health Law Regulations for Health Research; 1, 155, 156 and 184 of the Health Supplies Regulations; 1, 3 sections 1 item b, VI, VII and XII, 4 section II item c and 14 section I of the Regulations of the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, as well as articles 7, 8, 9, 10 and 11 of the AGREEMENT describing the procedures and services, as well as the Forms applied by the Secretaría de Salud, through the Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, registered in the Federal Registry of Procedures and Services of the Comisión Federal de Mejora Regulatoria [Federal Commission for Regulatory Improvement], published in the Official Gazette on July 01, 2013.

The addition of the research site referenced below is authorized for the research protocol:

Title	"A Phase IIIb, Randomized, Open-label Study of the Safety and Efficacy of Dolutegravir or Efavirenz Each Administered With Two NRTIs in HIV-1-infected Antiretroviral Therapy-naïve Adults Starting Treatment for Rifampicin-sensitive Tuberculosis".
Protocol No.	ING117175
Sponsor	ViiV Healthcare.
Initial Authorization	143300410A0245/2015

Participating research site(s):

- 1) **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán [Salvador Zubirán National Institute for Medical Sciences and Nutrition].**

Address: Vasco de Quiroga No. 15, CP 14000, Mexico City.

Medical emergencies: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Address: Vasco de Quiroga No. 15, CP 14000, Mexico City

Principal investigator: Dr. Santiago Pérez Patrigeon.

Research Ethics Committee (REC) Of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

and Research Committee (RC):

Address: Vasco de Quiroga No. 15, CP 14000, Mexico City.

Endorsed by: Dr. Arturo Galindo Fraga, Chairman of the Research Ethics Committee and Dr. Carlos A.

Aguilar Salinas, Chairman of the Research Committee

Date: November 25, 2014.

Documents approved for the above-mentioned site pursuant to the REC opinion:

1. Informed Consent, Mexico Spanish ICF [Informed Consent Form] v1.0_July 08, 2014_Dr. Pérez Santiago
2. Informed Consent for Restarting the study drug, Mexico Spanish ICF for Restarting the Study drug v1.1 August 01, 2014_ Dr. Pérez Santiago
3. Informed Consent Re-exposure to the study drug, Mexico Spanish ICF for Re-exposure to the Study drug v1.1 August 01, 2014_ Dr. Pérez Santiago

[initials]

CAS-CAS-P-01-POI-03-F-02
 1 of 2

[text cut off] de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos [Executive Directorate for Authorization of Products and Establishments] Subdirección Ejecutiva de Fármacos y Medicamentos [Executive Sub-directorate for Drugs and Medicines] Comisión de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos Subdirección Ejecutiva de Fármacos y Medicamentos Comisión de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos [text cut off]

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Del. Benito Juárez, Mexico City, C.P. 05810

COF 035273



[emblem:] UNITED MEXICAN STATES

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
[watermark in the middle of the page:] [illegible]

Cofepris [logo]
Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios

PPD México, S.A. de C.V.
Av. Paseo de la Reforma No. 505 Piso 37. C.P. 06500
Mexico City.

"2015, Year of General José María Morelos y Pavón".

143300912X3217/2015
Mexico City, on February 09, 2015.

Documents approved for the above-mentioned site pursuant to the REC opinion in compliance with official letter number 143300410A0245/2015:

1. Clinical Protocol dated April 24, 2014, in Spanish
2. Clinical Investigator's Brochure for GSK1349572 (Dolutegravir) Version 07, dated February 04, 2014, in Spanish.

Acknowledgment of receipt of the following documentation that will be used at the above-mentioned site according to the REC opinion:

1. Diary of one daily dose of Dolutegravir, final version 2.00 dated May 16, 2014. In Spanish
2. Diary of two daily doses of Dolutegravir, final version 2.00 dated May 14, 2014. In Spanish
3. Diary of one daily dose of Efavirenz, final version 2.00 dated May 14, 2014. In Spanish
4. Instruction Guide for calls to GSK/ING117175 subjects, version specific to study V1 dated June 13, 2014. In Spanish
5. Instruction Guide for web session for eC-SSRS GSK/ING117175 subjects, version specific to study 1.0 dated June 13, 2014. In Spanish
6. eC-SSRS: Call script (Call script- Lifetime), version 2.0. In Spanish.
7. eC-SSRS: Call script (Call script- Since Last call), version 2.0. In Spanish.
8. Patient Card version 2.0 dated June 05, 2014. In Spanish.

This official letter does not justify the definitive importation of supplies; therefore, if this is required, please refer to the initial letter of authorization.

We remind you of your commitment to send reports on suspected adverse events and reactions to the Centro Nacional de Farmacovigilancia [National Pharmacovigilance Center].

You must notify this Comisión de Autorización Sanitaria upon the study's completion, enclosing the outstanding data and conclusions.

HEALTH AUTHORIZATION COMMISSIONER

[signature]

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO

JCCG [initials]

CAS-CAS-P-01-POI-03-F-02

2 of 2

[text cut off] de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos Subdirección Ejecutiva de Fármacos y Medicamentos Comisión de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos Subdirección Ejecutiva de Fármacos y Medicamentos Comisión de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos [text cut off]

Oklahoma No. 14, Col. Nápolis, Del. Benito Juárez, Mexico City, C. P. 03810

COF 035274

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



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

PPD México, S.A. de C.V.
Av. Paseo de la Reforma No. 505 Piso 37. C.P. 06500
México, Distrito Federal.

143300912X3217/2015
México, D.F., a 09 de febrero de 2015.

En respuesta a solicitud con número de ingreso 143300912X3217, de fecha 19 de diciembre de 2014 recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto, 8º, 14º y 16º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17º, 39º fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1º, 2º, 3º, 15º, de la Ley Federal de Procedimientos Administrativos; 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4º fracción III, 13º Apartado A fracciones IX y X, 17º bis fracción IV, 102º, 194º último párrafo, 194º bis, 204º, 262º, 315º, 316º, 317º, 317º bis, 317º bis 1, 318º y 319º del Título Décimo Cuarto, 368º y 371º de la Ley General de Salud; 1º, 2º inciso C fracción X y 36º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 21º, 22º, 62º, 64º, 67º, 73º, 98º y 116º fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1º, 155º, 156º y 184º del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4º fracción II inciso c y 14º fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7º, 8º, 9º, 10º y 11º del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 01 de Julio de 2013.

Se autoriza la inclusión del centro abajo citado, para el protocolo de investigación:

Título	"Un estudio fase IIIb, aleatorizado, de etiqueta abierta para probar eficacia y seguridad de Dolutegravir o Efavirenz cada uno administrado con dos NRTIs en adultos infectados con VIH-1 vírgenes a tratamiento antirretroviral que inician tratamiento para Tuberculosis sensible a Rifampicina".
No. de protocolo	ING117175
Patrocinador	Viv Healthcare.
Autorización Inicial	143300410A0245/2015

Centro(s) de investigación participante(s):

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, CP 14000, México, Distrito Federal.
Urgencias médicas: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, CP 14000, México, Distrito Federal
Investigador principal: Dr. Santiago Pérez Patrigeon.
Comité de Ética en Investigación (CEI) Del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
y Comité de Investigación (CI):
Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, CP 14000, México, Distrito Federal.
Avalado por: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité de Ética en Investigación
y Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, Presidente del Comité de Investigación
Fecha: 25 de Noviembre de 2014.

Documentos aprobados para el centro arriba citado de acuerdo al dictamen del CEI:

- Consentimiento Informado. México Español ICF v1.0_08Julio2014_Dr. Pérez Santiago
- Consentimiento Informado Reinicio del fármaco del estudio. México Español ICF de Reinicio del fármaco del Estudio v1.1 01Agosto2014_Dr. Pérez Santiago
- Consentimiento Informado Reexposición del fármaco del estudio. México Español ICF de Reexposición del fármaco del Estudio v1.1 01Agosto2014_Dr. Pérez Santiago

CAS-CAS-P-01-POI-03-F-02
1 de 2

COF 035273

RECORDED



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

PPD México, S.A. de C.V.
Av. Paseo de la Reforma No. 505 Piso 37. C.P. 06500
México, Distrito Federal.

143300912X3217/2015
México, D.F., a 09 de febrero de 2015.

Documentos aprobados para el centro arriba citado de acuerdo al dictamen del CEI en concordancia con el oficio número 143300410A0245/2015:

1. Protocolo Clínico con fecha del 24 de Abril de 2014, en Español
2. Manual del investigador clínico para GSK1349572 (Dolutegravir) Versión 07, con fecha de 04 de Febrero de 2014, en Español.

Se acusa de recibo la siguiente documentación que será utilizada en el centro antes mencionado conforme al dictamen del CEI:

1. Diario de una dosis diaria de Dolutegravir, versión final 2.00 con fecha de 16 de Mayo de 2014. En Español
2. Diario de dos dosis diarias de Dolutegravir, versión final 2.00 con fecha de 14 de Mayo de 2014. En Español
3. Diario de una dosis diaria de Efavirenz, versión final 2.00 con fecha de 14 de Mayo de 2014. En Español
4. Guía de Instrucciones para llamadas de sujetos de GSK/ING117175, versión específica del estudio V1 con fecha del 13 de Junio de 2014. En Español
5. Guía de instrucciones de sesión web para el sujeto de eC-SSRS GSK/ING117175, versión específica del estudio 1.0 con fecha del 13 de Junio de 2014. En Español
6. eC-SSRS: Guión para Llamada (Call script- Lifetime), versión 2.0. En español
7. eC-SSRS: Guión para Llamada (Call script- Since Last call), versión 2.0. En español
8. Tarjeta del Paciente versión 2.0 con fecha del 05 de Junio de 2014. En Español.

Este oficio no justifica la importación definitiva de insumos, por lo que en caso de así requerirlo, deberá remitirse al oficio de autorización inicial.

Se reitera el compromiso de enviar los reportes de sospechas de eventos y reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Deberá notificar a esta Comisión de Autorización Sanitaria la conclusión del estudio, anexando los datos sobresalientes y conclusiones.

COMISIONADO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO

JCCG

CAS-CAS-P-01-POI-03-F-02
2 de 2



COF 035274

Callejón No. 14 Col. Narvajes Del Renacimiento México D.F. C.P. 03810