

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. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, 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

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. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, 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

1413  
Switch

J2J

hospital care to the population requiring care in their area of specialization and 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; 1<sup>st</sup>; 2, sections III, IV, VII and IX; 6<sup>th</sup> sections I and II; 7<sup>th</sup> 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 3<sup>rd</sup> section IX; 96; 100 section V1 of the General Health Act; Articles 3<sup>rd</sup>, 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

Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención 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 1<sup>o</sup> y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1<sup>o</sup>; 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6<sup>o</sup> fracciones I y II; 7<sup>o</sup> 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 3<sup>o</sup> fracción IX; 96; 100 fracción V1 de la Ley General de Salud; 3<sup>o</sup>; 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

Commission and the Guidelines for Administration of Third-Party Resources 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.

Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a 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. 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.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. That the conduct of the Research Project will be carried out in accordance with the provisions in the Protocol “**Albiglutide + Insulin Glargine Versus Insulin Lispro + Insulin Glargine in the Treatment of Subjects With Type 2**

I.4. Que la realización del Proyecto de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo “**Albiglutida + Insulina Glargina versus Insulina Lispro + Insulina Glargina en el Tratamiento de Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2: el Estudio Switch**”, en

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

***Diabetes Mellitus: The Switch Study***, 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 Glaxo SmtihKline Research, (**“SPONSOR”**)

II.1. That its client is a corporation incorporated under the laws of Mexico, which is recorded in Deed Number seventy five thousand three hundred and ninety nine (75,399), dated December 23<sup>rd</sup>, 1998, granted before Licenciado Cecilio Gómez Márquez, Notary Public

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 Glaxo SmtihKline Research (**“EL PATROCINADOR”**)

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

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



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 27<sup>th</sup>, 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 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.

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.

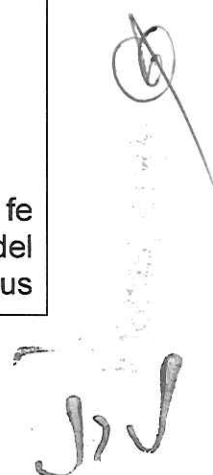
II.2. Que el objeto social de su representada es ser una organización que actúa como contratista independiente en representación de industrias farmacéuticas cuya finalidad es organizarles las investigaciones clínicas de su interés mediante la búsqueda de hospitales y un laboratorio central donde pueda 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, para encomendarle la realización de **"EL PROTOCOLO"** conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

Handwritten signature and initials in the bottom right corner of the page. The signature appears to be a stylized 'C' or similar character, and the initials below it are 'JRV'.

<p><b>II.5.</b> 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.</p> <p><b>II.6.</b> That its client is fully aware that the funds or resources that he/she will contribute to <b>"THE INSTITUTE"</b> 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.</p> <p><b>III. "THE INVESTIGATOR," ON HIS/HER OWN BEHALF, DECLARES THE FOLLOWING:</b></p> <p><b>III.1.</b> That he/she is an individual with the knowledge, abilities and skills to enter into this Agreement.</p> <p><b>III.2.</b> That he/she currently practices the profession of Surgeon, specializing in Endocrinology,, and that he has the knowledge necessary to carry out the Project or Research Protocol, in accordance with the terms listed below.</p> <p><b>III. "BOTH PARTIES" HEREBY DECLARE THE FOLLOWING:</b></p> <p><b>III.1.</b> That they have negotiated in good faith the terms and conditions of this Agreement through their duly authorized</p>	<p><b>II.5.</b> 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.</p> <p><b>II.6.</b> Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a <b>"EL INSTITUTO"</b> 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.</p> <p><b>III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO.</b></p> <p><b>III.1.</b> Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio.</p> <p><b>III.2.</b> Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, en la especialidad de Endocrinología,, y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.</p> <p><b>III. DECLARAN "AMBAS PARTES"</b></p> <p><b>III.1.</b> Que han negociado de buena fe los términos y condiciones del presente Convenio, a través de sus</p>
--	---



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 9<sup>th</sup> of the Organic Law on Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3<sup>rd</sup> section IX, 96, 100 section V1 of the General Health Act; 3<sup>rd</sup>; 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 1<sup>st</sup> and 9<sup>th</sup> of the Organic Law on Federal Public Administration; 5<sup>th</sup>; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1<sup>st</sup>; 2<sup>nd</sup> sections III, IV; V, VI, VII and IX; 7<sup>th</sup> section I; 9<sup>th</sup> 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 3<sup>rd</sup> 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.

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

**IV.3. GUIDELINES:** The Guidelines for

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<sup>o</sup>. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3<sup>o</sup> fracción IX, 96, 100 fracción V1 de la Ley General de Salud; 3<sup>o</sup>; 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<sup>o</sup> y 9<sup>o</sup> de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5<sup>o</sup>; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1<sup>o</sup>; 2<sup>o</sup> fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 7<sup>o</sup> fracción I; 9<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> 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. INSTITUTO:** Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**IV.3. LINEAMIENTOS:** Los Lineamientos para la Administración

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 "**PROTOCOL.**"

**IV.7. RESOURCES:** Mean the contributions that "**THE SPONSOR**" will give to "**THE INSTITUTE**" to carry out "**THE PROTOCOL**"; they are considered

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 PROTOCOLO**".

**IV.7. RECURSOS:** Serán las aportaciones que entregará "PPD" en representación del "**PATROCINADOR**"

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



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 consent from the participants in "THE PROTOCOL" for that purpose, in

al "EL INSTITUTO" para la realización de "EL PROTOCOLO", los cuales se consideran 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.

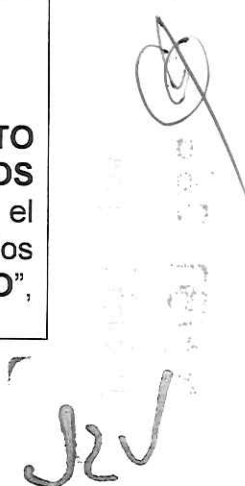
**IV.8. "EL INVESTIGADOR":** Será el profesional que estará a cargo de la realización y supervisión de "EL PROTOCOLO".

**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",

A handwritten signature in black ink is located in the bottom right corner of the page. Below the signature, there is a faint, circular stamp or seal, partially obscured by the signature and other markings.

accordance with the provisions of Official Mexican Regulation NOM-004-SSA3-2012, the Medical Record and the Ethical Principles agreed upon at the 18<sup>th</sup> World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29<sup>th</sup> World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975 and the 35<sup>th</sup> World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, as well as the 41<sup>st</sup> World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48<sup>th</sup> General Assembly Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52<sup>nd</sup> 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; 59<sup>th</sup> General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64<sup>th</sup> 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 Harmonization (ICH), of Good Clinical

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<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35<sup>a</sup>. Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48<sup>a</sup> Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64<sup>a</sup> 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

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

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.

al conocimiento de los procesos 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

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



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:

### CLAUSES

**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

proyecto de investigación. 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

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

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

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

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.

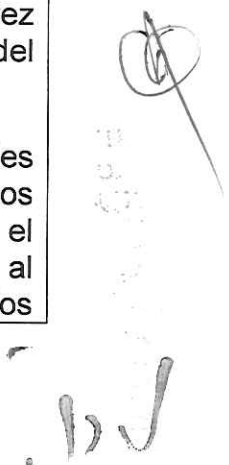
The Institute and the Investigator shall not bill insurance companies or third party payers (including the government) for costs paid to the Institute and to the Investigator for any procedures or collaboration provided, which are

por ningún sujeto del Estudio inscrito sin un formulario de consentimiento informado debidamente firmado de 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.

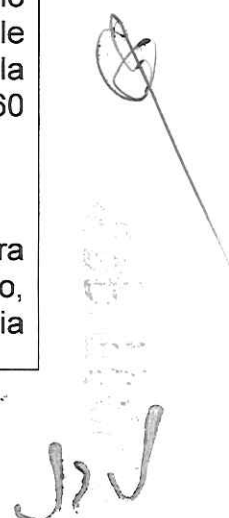
Las aportaciones dependen de la presentación, en tiempo y forma, de los informes y demás información a PPD. La aportación de casos parcialmente concluidos, es decir, retiros anticipados, se realizará de manera proporcional a la colaboración prestada atenta al Presupuesto. Ni el Instituto ni el Investigador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

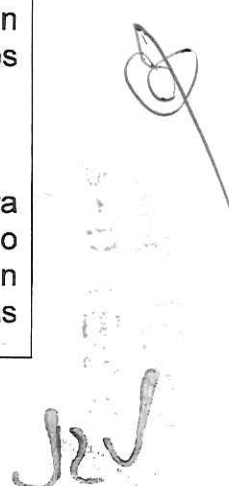


<p>required by the Protocol.</p> <p>If the Institute and the Investigator or any patient requests reimbursement for injury to a patient, the Institute and the Investigator shall immediately notify PPD.</p> <p>These resources are considered external funds and not the Institute's Assets, are not taxable 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 <b>"THE SPONSOR"</b> provides to <b>"THE INSTITUTE"</b> to carry out <b>"THE PROTOCOL."</b></p> <p><b>FOUR. TERM: "THE INSTITUTE"</b> agrees with <b>"THE SPONSOR"</b> 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.</p> <p>This term may be extended by mutual agreement of <b>"THE PARTIES,"</b> by an Amending Agreement, provided that <b>"THE INSTITUTE"</b> notifies <b>"THE SPONSOR"</b> in writing of the need to extend the Agreement, with 60 calendar days in advance.</p> <p>a. PPD may, at its sole discretion, terminate this Agreement, with or without just cause, with thirty (30) days written notification to the Institute and the Investigator.</p>	<p>procedimientos o Colaboración provistos exigido por el Protocolo.</p> <p>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.</p> <p>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 <b>"EL PATROCINADOR"</b> entregue a <b>"EL INSTITUTO"</b> para llevar a cabo <b>"EL PROTOCOLO"</b>.</p> <p><b>CUARTA. VIGENCIA:</b> <b>"EL INSTITUTO"</b> conviene con <b>"PPD"</b> 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.</p> <p>Dicha vigencia podrá ser ampliada de común acuerdo entre <b>"LAS PARTES"</b>, mediante Convenio Modificadorio siempre y cuando <b>"EL INSTITUTO"</b> le notifique por escrito a <b>"PPD"</b> la necesidad de su ampliación, con 60 días naturales de anticipación.</p> <p>a. PPD puede, a su entera discreción, extinguir este Acuerdo, con o sin justa causa, previa</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>notificación por escrito al Instituto y al Investigador con una 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</p>
---	---



<p>(5) 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</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</p>	<p>cláusulas de este Convenio;</p> <p>(5) 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</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>
--	--

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.

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

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 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.

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

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"** 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":**

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 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 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.



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 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

**QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":**

1. **"EL PATROCINADOR"** a través de PPD aportará a **"EL INSTITUTO"**, 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 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

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

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.

**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

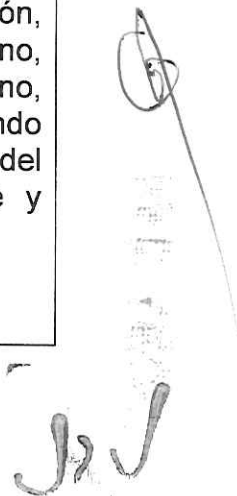
investigación financiados con recursos de terceros, **EL RESPONSABLE DEL PROYECTO y "EL PATROCINADOR"** de los recursos, se registrarán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México

**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.

A handwritten signature in black ink is located on the right side of the page. Below the signature, there is a faint, rectangular stamp or watermark, which is partially obscured and difficult to read.

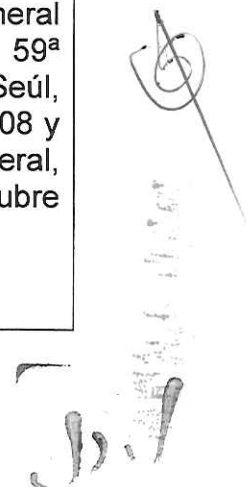
<p>Hospitales de Alta Especialidad [Coordinating Commission for National Health Institutes and Highly Specialized Hospitals], will be notified of the Institute's research projects through the Governing Body's file received by the officer of this Office, as its Secretary.</p> <p>d). The conduct of research 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.</p> <p>e). Health research will be carried out in accordance with the following general guidelines:<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• In the subject of biomedical research, to that effect, the "THE INSTITUTE" will be subject to the Ethical Principles agreed upon at the 18<sup>th</sup></li></ul>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>e). La investigación para la salud, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales siguientes:<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• En materia de investigación biomédica, "EL INSTITUTO" se sujetará a la Declaración</li></ul>
--	---

<sup>1</sup> These guidelines must be submitted to the Governing Body to grant them legal certainty.

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

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

<p>World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29<sup>th</sup> World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975, and the 35<sup>th</sup> World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, as well as the 41<sup>st</sup> World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48<sup>th</sup> General Assembly Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52<sup>nd</sup> 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; 59<sup>th</sup> General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64<sup>th</sup> General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.</p> <p>f). The Investigators may submit</p>	<p>de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48<sup>a</sup> Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.</p>
--	--





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.

**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,

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.

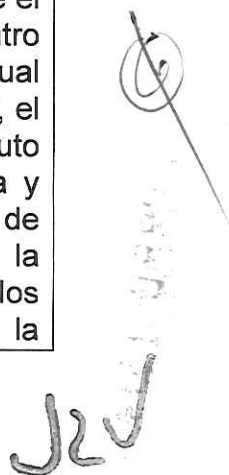
**SÉPTIMA. PROPIEDAD INTELLECTUAL:** En caso de que "EL PATROCINADOR" sea una persona moral perteneciente a la industria farmacéutica; todos los formatos, reportes, contenidos e información que sean generados como resultado de "EL PROTOCOLO" serán propiedad de "EL PATROCINADOR" y por lo tanto no otorgará 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,

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 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 sublicenses, 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

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" (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

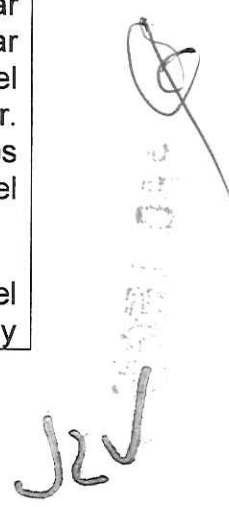
A handwritten signature and initials are present in the bottom right corner of the page. The signature appears to be 'J2V' with a circled '2' and a checkmark-like flourish. There is also some faint, illegible text written vertically next to it.

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) 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**

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 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



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 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

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 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

Handwritten signature and initials in the bottom right corner of the page. The signature appears to be a stylized 'J' or 'I' with a circle around it, and the initials 'JCV' are written below it.



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 sub-licenses in order to use the Institute's Investigational Product for any purpose.

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.

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. 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.

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

**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 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 prevail over the other aspects.

**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 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.

**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 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.

**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 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.

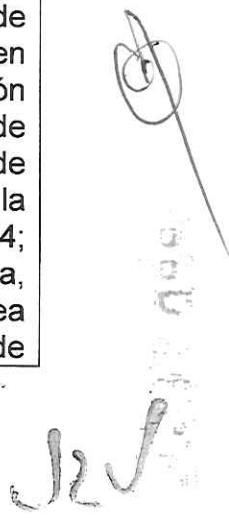
Handwritten signature and initials in the bottom right corner of the page.

**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 18<sup>th</sup> World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29<sup>th</sup> World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975, and the 35<sup>th</sup> World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, as well as the 41<sup>st</sup> World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48<sup>th</sup> General Assembly Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52<sup>nd</sup> 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; 59<sup>th</sup> General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64<sup>th</sup> General Assembly, Fortaleza, Brazil,

**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<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35<sup>a</sup>. Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48<sup>a</sup> Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de





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 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

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 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

“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 “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.

“PATROCINADOR” se regirá 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 “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

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, 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**

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 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

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

**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.

No obstante lo anterior, las obligaciones de confidencialidad no se aplicarán a la siguiente Información:

(1) información que sea o se torne de conocimiento público por motivos no atribuibles a la Institución o el Investigador principal;

(2) información divulgada

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 CONFIDENTIALIDAD: “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.

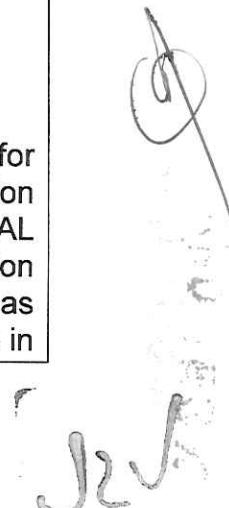
In spite of the above, confidentiality obligations shall not apply to the following information:

(1) information that is or becomes public knowledge for reasons not attributable to the Institution or the Principal Investigator;

(2) information disclosed to the



<p>a la Institución y el Investigador principal por un tercero con derecho legítimo a divulgarla;</p> <p>(3) información ya conocida por la Institución, y el Investigador principal al momento de su divulgación, según conste en sus registros escritos anteriores;</p> <p>(4) información desarrollada de manera independiente sin el uso o beneficio de la Información;</p> <p>(5) información que deba divulgarse a una autoridad gubernamental o por decreto de un tribunal competente, en tanto que a) dicha divulgación cuente con toda la correspondiente protección gubernamental o judicial disponible para esa clase de material, b) se dé un preaviso razonable a PPD, de modo que PPD pueda obtener una orden de protección u otras modificaciones al requerimiento, y c) el Investigador principal y la Institución tomen los recaudos necesarios para limitar el alcance de dicha divulgación;</p> <p>(6) información que resulte apropiada para su inclusión en una Publicación multicéntrica de la que hayan participado como autores el</p>	<p>Institution and the Principal Investigator by a third party with a legitimate right to disclose it;</p> <p>(3) information already known by the Institution and the Principal Investigator at the time of its disclosure, as recorded in prior written records;</p> <p>(4) information developed independently without the use or benefit of the Information;</p> <p>(5) information that must be disclosed to a government authority or by decree from a competent court, insofar as a) said disclosure is given all of the corresponding governmental or judicial protections available for such material, b) PPD is provided with reasonable notice, so that PPD can obtain a protection order or other modifications to the requirement, and c) the PRINCIPAL INVESTIGATOR and the Institution to take the necessary steps to limit the scope of this disclosure;</p> <p>(6) information that is appropriate for inclusion in a multi-center Publication in which the PRINCIPAL INVESTIGATOR or other Institution representatives have participated as authors, and that disclosure is made in</p>
--	---



<p>Investigador principal u otros representantes de la Institución, y que se divulgue conforme a lo establecido en el presente Acuerdo;</p>	<p>accordance with that established by this Agreement;</p>
<p>(7) información médica específica de un sujeto del Estudio, según se requiera para la correcta atención médica del sujeto.</p>	<p>(7) medical information specific to a Study subject, as required for the proper medical care of the subject.</p>
<p>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 from the signing of this Agreement, and shall end when that information becomes public domain.</p>	<p>La obligación de confidencialidad y de reserva tendrá una vigencia indefinida en términos de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la 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.</p>
<p><b>TWENTY. PUBLICATION OF THE RESULTS:</b></p>	<p><b>VIGÉSIMA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:</b></p>
<p>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</p>	<p>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</p>

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”), 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).

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 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



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 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).

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 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 Invencción, **“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



<p style="text-align: center;">c. FINANCIAL DISCLOSURE IN PUBLICATIONS</p> <p>Any participation of <b>“INVESTIGATOR”</b> or other representatives of <b>“THE INSTITUTE”</b> as a named author of this Multicenter Publication will be determined in accordance with the International Committee of Medical Journal Editors (<b>“ICMJE”</b>) Uniform Requirements for Manuscripts, and <b>“THE INSTITUTE”</b> and <b>“THE INVESTIGATOR”</b> acknowledge that the enrollment of Study subjects alone is not a qualification for authorship. If the <b>“THE INVESTIGATOR”</b> or other representative of <b>“THE INSTITUTE”</b> is a named author of the Multicenter Publication, SPONSOR and <b>“THE INSTITUTE”</b> (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. <b>“THE INSTITUTE”</b> agrees that Sponsor’s financial support of the Study will be disclosed in any “</p>	<p>sitios. <b>“EL INSTITUTO”</b> y <b>“EL INVESTIGADOR”</b> se asegurarán de que cada uno cumpla con las obligaciones que se identifican en el presente subpárrafo (b).</p> <p style="text-align: center;">c. DIVULGACION FINANCIERA EN LAS PUBLICACIONES</p> <p>Cualquier participación del <b>“INVESTIGADOR”</b> u otro representante de <b>“EL INSTITUTO”</b> como autor nombrado de esta Publicación Multicéntrica será determinada de conformidad con los Requisitos Uniformes para Manuscritos del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (<b>“ICMJE”</b>) y <b>“EL INSTITUTO”</b> y <b>“EL INVESTIGADOR”</b> reconocen que el enrolamiento de los sujetos del estudio por si solo no constituye una calificación de autoría. Si <b>“EL INVESTIGADOR”</b> u otro representante de <b>“EL INSTITUTO”</b> es un autor nombrado de la Publicación Multicéntrica, el PATROCINADOR y <b>“EL INSTIUTO”</b>(en nombre de tales autores de la Institución( acuerdan que los autores tendrán acceso a los datos del estudio de todos los centros de estudio según sea necesario para participar cabalmente ene l desarrollo de la publicación Multicéntrica que el PATROCINADOR apoye 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 Milticéntrica 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. <b>“EL INSTITUTO”</b></p>
--	---

**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.

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.

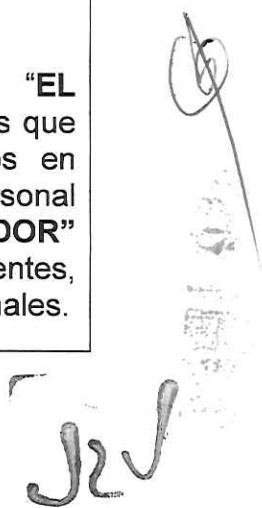
acuerda que el apoyo financiero del Estudio por parte del Patrocinador será divulgado en cualquiera de las publicaciones de **"EL INSTITUTO"** y requerirá que todos los autores de tal Publicación de **"EL INSTITTUO"** divulguen cualquier relación financiera con el Patrocinador

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

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.

A handwritten signature in dark ink is located at the bottom right of the page. Below the signature, there is a faint, circular stamp or seal, partially obscured by the signature and other markings.

The anonymity of **THE PARTICIPANTS** in "**THE PROTOCOL**" shall be respected in accordance with ethical standards and applicable laws.

El anonimato de **LOS PARTICIPANTES** en "**EL PROTOCOLO**" será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.

**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 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.**"

**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 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**".

**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.

**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.

**TWENTY-FOUR. REPORTING SERIOUS ADVERSE EVENTS:** "**THE INSTITUTE**" and "**THE INVESTIGATOR**" shall report the events

**VIGÉSIMA CUARTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS:** "**EL INSTITUTO**" y "**EL INVESTIGADOR**" deberán reportar los eventos que de acuerdo a las Guías de la

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

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.

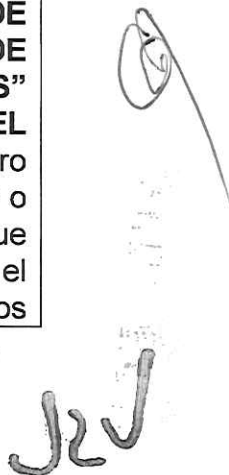
**TWENTY-FIVE. EMPLOYER LIABILITY:** "THE INVESTIGATOR" agrees with "THE SPONSOR" that it is expressly understood, recognized and agreed that each of "THE PARTIES" to this Agreement are and will be the employers of their employees participating in "THE PROTOCOL"; therefore, each of "THE PARTIES," independently, 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

"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.

**VIGÉSIMA 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

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



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:

(a) not use child labor in circumstances that could cause physical or emotional impairment to the child;

(b) not use forced labor (prison, indentured, bonded or otherwise);

(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;

(d) not discriminate against employees on any grounds (including race, religion, disability or gender);

(e) not use corporal punishment or cruel or abusive disciplinary practices;

(f) pay at least the minimum wage and provide any legally mandated benefits;

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:

(a) no usar mano de obra infantil en circunstancias que pudieran ocasionar daños físicos o emocionales en los niños;

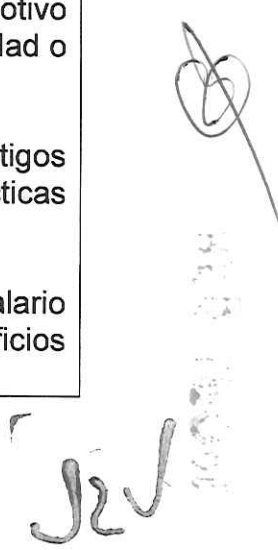
(b) no usar mano de obra forzada (prisión, contratos de cumplimiento forzoso, servidumbre por deudas, etc.);

(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;

(d) no discriminar a los empleados por ningún motivo (incluidos raza, religión, discapacidad o género);

(e) no usar castigos corporales ni adoptar prácticas disciplinarias crueles o abusivas;

(f) pagar al menos el salario mínimo y brindar todos los beneficios que disponga la ley;



Handwritten signature and date: 08/08/2015

(g) comply with laws on working hours and employment rights;

(h) respect employees' right to join and form independent trade unions;

(i) encourage subcontractors under this Agreement to comply with these standards;

(j) maintain a complaints process to address any breach of these standards.

**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

(g) cumplir con las disposiciones legales referentes al horario laboral y los derechos de empleo;

(h) respetar el derecho de los empleados de formar y afiliarse a sindicatos independientes;

(i) promover el cumplimiento de estas normas entre los subcontratistas que rija este Acuerdo;

(j) mantener un proceso de reclamos para abordar cualquier 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

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

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 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;

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 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). 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 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.

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

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;

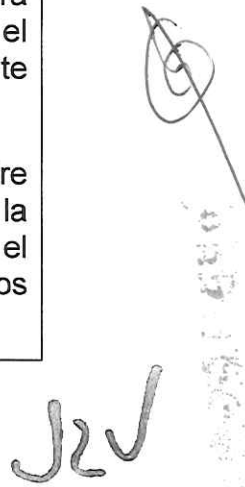
e). En el supuesto de que alguna de **"LAS PARTES"** incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no 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.

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

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



<p>Agreement without a court order by simply notifying it in writing.</p> <p><b>EARLY TERMINATION:</b></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 any reason, including the safety and well-being of the Study subjects;</p> <p>(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</p> <p>(2) PPD believes, at its sole discretion, that the Institute or the Investigator substantially breached the clauses of this Agreement;</p> <p>(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</p>	<p>mediante simple notificación por escrito.</p> <p><b>TERMINACIÓN ANTICIPADA:</b></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 interrupción del Estudio por cualquier motivo, incluso la seguridad y el bienestar de los sujetos del Estudio;</p> <p>(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</p> <p>(2) PPD considera, a su entera discreción, que el Instituto o el Investigador violaron sustancialmente las cláusulas de este Convenio;</p> <p>(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</p>
--	---



Handwritten signature and date stamp: 08/07/2015

(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 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

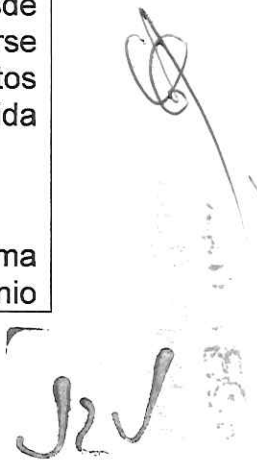
(4) según se exija de otro modo por las leyes aplicables.

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 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



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.

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

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.

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

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:

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

**Annex B:** Research Protocol.

**Annex C:** Use of Resources.

**Annex D:** Authorization from the Relevant Committees.

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 siguientes anexos:

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

**Anexo B:** Protocolo de Investigación.

**Anexo C:** Uso de los Recursos.

**Anexo D:** Autorización de los Comités Pertinentes.



**Annex E: Indemnity Agreement**

**Annex F: GSK Anti-Bribery And Anti-Corruption Terms**

**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:

**PPD Development, LP**  
929 North Front Street  
Wilmington NC 28401-3331  
Ph: (910) 251-0081  
Fax: (910) 762-5820

**PPD Mexico, SA, de C.V.**  
Av. Paseo de la Reforma 505  
Piso 37  
Col. Cuauhtemoc  
D.F., México C.P. 06500  
Atención: José Luis Viramontes  
Madrid

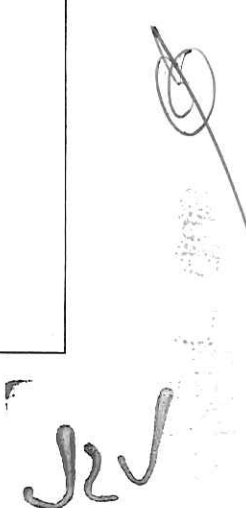
**Anexo E: Formulario de Indemnización para Estudios Clínicos**

**Anexo F: Disposiciones Contra Cohecho Y Corrupción De GSK**

**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:

**PPD Development, LP**  
929 North Front Street  
Wilmington NC 28401-3331  
Ph: (910) 251-0081  
Fax: (910) 762-5820

**PPD Mexico, SA, de C.V.**  
Av. Paseo de la Reforma 505  
Piso 37  
Col. Cuauhtemoc  
D.F., México C.P. 06500  
Atención: José Luis Viramontes  
Madrid



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

El Instituto: 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.

El Investigador: 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.

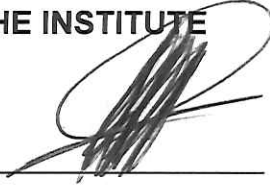
**TRIGÉSIMA TERCERA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA:** Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, **"LAS PARTES"** se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales, por lo tanto renuncian al fuero que por razón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

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 ( ) of ( ), 2015.

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 ( ) de ( ) de 2015.



FOR THE INSTITUTE



DR. DAVID KERSHENOBICH  
STALNIKOWITZ  
GENERAL DIRECTOR

POR EL INSTITUTO

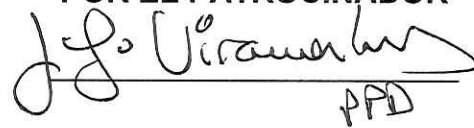


DR. DAVID KERSHENOBICH  
STALNIKOWITZ  
DIRECTOR GENERAL

FOR THE SPONSOR

  
PPD

POR EL PATROCINADOR

  
PPD

BY "THE PROJECT OR PROTOCOL  
COORDINATOR"



THE INVESTIGATOR

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR  
SALINAS

POR "EL COORDINADOR DEL  
PROYECTO O PROTOCOLO"



POR "EL INVESTIGADOR"

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR  
SALINAS



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

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

**Exhibit B:** Research Protocol.

Attached hereto without consecutive page numbering

**Anexo B:** Protocolo de Investigación.

Adjunto al presente sin numeración consecutiva

**Exhibit C:** Use of Resources.

**Anexo C:** Uso de los Recursos.

**Exhibit D:** Authorization from relevant Committees.

**Anexo D:** Autorización de los Comités Pertinentes.

**Exhibit E:** Indemnity Agreement

Attached hereto without consecutive page numbering

**Anexo E:** Formulario de Indemnización para Estudios Clínicos

Adjunto al presente sin numeración consecutiva

**Exhibit F:** Gsk Anti-Bribery And Anti-Corruption Terms

**Anexo F:** Disposiciones Contra Cohecho Y Corrupción De Gsk

Handwritten signature and initials in the bottom right corner of the page. The signature appears to be a stylized 'J' followed by a checkmark-like symbol. Below it are the initials 'JRV'.



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

**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 505 Piso 37, C.P. 06500,  
México, Distrito Federal.

153300CT190256/2015

México, D.F., a 13 de mayo de 2015.

En respuesta a solicitud con número de ingreso 153300CT190256 de fecha 24 de abril de 2015, recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto, 8°, 14° y 16° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17°, 39° fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1°, 2°, 3°, 15°, de la Ley Federal de Procedimientos Administrativos; 1°, 3° fracciones I, XXII y XXV, 4° fracción III, 13° Apartado A fracciones IX y X, 17° bis fracción IV, 102°, 194° último párrafo, 194° bis, 204°, 262°, 315°, 316°, 317°, 317° bis, 317° bis 1, 318° y 319° del Título Décimo Cuarto, 368° y 371° de la Ley General de Salud; 1°, 2° inciso C fracción X y 36° del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7°, 13°, 14°, 16°, 21°, 22°, 62°, 64°, 67°, 73°, 98° y 116° fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1°, 155°, 156° y 184° del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4° fracción II inciso c y 14° fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7°, 8°, 9°, 10° y 11° 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 conducción del protocolo de investigación:

<b>Título</b>	"Albiglutida + Insulina Glargina versus Insulina Lispro + Insulina Glargina en el Tratamiento de Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2: el estudio Switch"		
<b>No. de protocolo</b>	200977	<b>Acrónimo</b>	Switch
<b>Patrocinador</b>	GlaxoSmithKline Research & Development Limited		

Centro(s) de investigación participante(s):

1) Servicio de Asistencia Técnica Médica.

Dirección: Blvd. Luis Donaldo Colosio # 208, C.P. 20129, Aguascalientes, Aguascalientes.

Urgencias médicas: Star Médica, S.A. de C.V.

Dirección: Av. Universidad No. 101, C.P. 20020, Aguascalientes, Aguascalientes.

Investigador principal: Dr. Ricardo Choza Romero.

Comité de Ética en Investigación (CEI). Del México Centre for Clinical Research, S.A. de C.V.

Dirección: Amores No. 709, C.P. 03100, México, Distrito Federal.

Dictamen avalado por: Biol. Celia Ovadia Savariego, Presidente del Comité.

Fecha: 14 de Octubre de 2014, 14 de abril de 2015.

Comité de Investigación (CI).

Del México Centre for Clinical Research, S.A. de C.V.

Dirección: Amores No. 709, C.P. 03100, México, Distrito Federal.

Dictamen avalado por: Biol. Celia Ovadia Savariego, Presidente del Comité.

Fecha: 14 de Octubre de 2014.

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

1. Formato de Consentimiento Informado. México, Español ICF v1.2\_27Mar2015\_Dr.Choza\_Sitio 303006.
2. Formato de Consentimiento Informado para Investigación Genética. México Español Investigación Genética ICF v1.2\_27Mar2015\_Dr.Choza\_Sitio 303006.
3. Formato de Consentimiento de Privacidad de Datos. México Español Privacidad de Datos ICF v1.1\_27Mar2015\_Dr.Choza\_Sitio 303006.

153300CI140200/2015 de fecha 01 de junio de 2015

CAS-CAS-P-01-POI-01-F-02  
1 de 4

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Del. Benito Juárez, México, D.F., C.P. 03810

CAS-DEAIT

COF 045797

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten initials]*



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 505 Piso 37, C.P. 06500,  
México, Distrito Federal.

153300CT190256/2015  
México, D.F., a 13 de mayo de 2015.

2) Centro de Diabetes Durango.

Dirección: Hidalgo No. 309 Sur, C.P. 34000, Durango, Durango.

Urgencias médicas: Hospital Urgencias Cardiovasculares / Jacqueline Howard Estrada.

Dirección: J. del Campo # 248, C.P. 34080, Durango, Durango.

Investigador principal: Dra. Guadalupe Morales Franco.

Comité de Ética en Investigación (CEI). Del Instituto Jalisciense de Investigación Clínica, S.A. de C.V.  
Dirección: Penitenciaria # 20, C.P. 44100, Guadalajara, Jalisco.  
Dictamen avalado por: Dra. María Gabriela Avelar Bribiesca, Presidente del Comité.  
Fecha: 29 de Octubre de 2014, 14 de Abril de 2015.

Comité de Investigación (CI). Del Instituto Jalisciense de Investigación Clínica, S.A. de C.V.  
Dirección: Penitenciaria # 20, C.P. 44100, Guadalajara, Jalisco.  
Dictamen avalado por: Dr. Ricardo Osvaldo Jauregui Franco, Presidente del Comité.  
Fecha: 29 de Octubre de 2014.

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

1. Formato de Consentimiento Informado, México, Español ICF v1.1\_27Mar2015\_Dra.Morales\_Sitio 303026.
2. Formato de Consentimiento Informado para Investigación Genética, México Español Investigación Genética ICF v1.1\_27Mar2015\_Dra.Morales\_Sitio 303026.
3. Formato de Consentimiento de Privacidad de Datos, México Español, Privacidad de Datos ICF v1.0\_15Sep2014\_Dra.Morales\_Sitio 303026.

3) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, C.P. 14000, México, Distrito Federal.

Urgencias médicas: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, C.P. 14000, México, Distrito Federal.

Investigador principal: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas.

Comité de Ética en Investigación (CEI). Del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.  
Dirección: Vasco de Quiroga 15, C.P. 14000, México, Distrito Federal.  
Dictamen avalado por: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité.  
Fecha: 10 de Noviembre del 2014, 16 de abril de 2015.

Comité de Investigación (CI). Del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.  
Dirección: Vasco de Quiroga 15, C.P. 14000, México, Distrito Federal.  
Dictamen avalado por: Dra. Martha M. Durand Carbajal, Secretaria Técnica del Comité.  
Fecha: 10 de Noviembre del 2014, 16 de abril de 2015.

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

1. Formato de Consentimiento Informado, México Español ICF v1.1\_27Mar2015\_Dr.Aguilar\_Sitio 303001.
2. Formato de Consentimiento Informado para Investigación Genética, México Español Investigación Genética ICF v1.1\_27Mar2015\_Dr. Aguilar\_Sitio 303001.
3. Formato de Consentimiento de Privacidad de Datos, México, Español, Privacidad de Datos ICF v1.0\_15Sep2014\_Dr. Aguilar\_Sitio 303001.

153300CI140200/2015 de fecha 01 de junio de 2015

CAS-CAS-P-01-POI-01-F-02  
2 de 4

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Del. Benito Juárez, México, D.F., C.P. 03810

CAS-DEAPE

COF 045798



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 505 Piso 37, C.P. 06500,  
México, Distrito Federal.

153300CT190256/2015  
México, D.F., a 13 de mayo de 2015.

Documentos aprobados para los centros arriba citados de acuerdo al dictamen del CEI:

1. Protocolo 200977, versión 01, del 14 de agosto de 2014. En Español.
2. Cronograma del Estudio Clínico 200977, versión 01, de fecha 14 de agosto de 2014. En Español.
3. Manual del Investigador de la Albiglutida (GSK716155), versión 07 del 09 de diciembre de 2013. En Español.
4. Complemento del Manual del Investigador para Albiglutida (v.07 del 09 de diciembre de 2013), Complemento No. 1, versión 00 del 16 de junio de 2014, en español

Se acusa de recibo los siguientes documentos:

1. Cuestionario TRIM-D (Treatment Related Impact Measure – Diabetes), versión final 01 del 14/04/2009, español para México.
2. Cuestionario de la encuesta de miedo a la hipoglucemia-II, subescala de preocupación, versión final 01 del 31-Jul-2014, español para México.
3. Tarjeta del Paciente versión 2.0, 10-Sep-2014, en español
4. Instructivo de Insulina glargina Lantus®, Solución Inyectable, Cartucho en Dispositivo desechable Solostar® de Sanofi, en español
5. Instructivo de KwikPen®, Dispositivo de aplicación de insulina. CM 29Oct10, PV 9281 MEP, de Lilly, en español
6. Instrucciones de la Pluma de Albiglutida versión 1 del 25 de junio de 2014, GSK Albi IFU\_Spanish\_Mexico\_V1\_25Jun2014, en español.
7. Instrucciones de administración de dosis para el sujeto [Grupo de tratamiento Albiglutida + Insulina Glargina] para el estudio 200977, versión 1 del 04 de septiembre de 2014, en español.
8. Instrucciones de administración de dosis para el sujeto [Grupo de tratamiento Insulina Lispro + Insulina Glargina] para el estudio 200977, versión 1 del 04 de septiembre de 2014, en español.
9. Registro de administración de dosis del sujeto (albiglutida) para el estudio 200977, versión 1 del 04 de septiembre de 2014, en español.
10. Manual de operaciones del Medidor Inalámbrico MyGlucoHealth®, modelo MGH-BT1, Rev 6-8.12 MX/es, en español
11. Diario electrónico del paciente (Captura de pantallas que verá el paciente en el Diario electrónico) identificado como PPD10719\_20 Spanish (Mexico) Specs v2.0 24SEP2014, en español
12. Guía de consulta rápida para el sujeto Exco InTouch (Diario electrónico del paciente), versión 22.0 del 24 de septiembre de 2014. SET007a/Edición 2.0. Derechos de Autor ©2010 Exco InTouch Ltd, en español
13. Mensajes que recibirá el paciente en el Diario electrónico, identificado como PPD10719\_20\_Diabetes-edriary messages\_1.0\_Spanish Mexico 26SEP2014.
14. Lista de Materiales de retención de pacientes y suministros complementarios del protocolo 200977, identificada como GSK-Albiglutide\_Patient Retention Materials and Ancillary Supplies for Bolus Switch Study 200977\_V3\_26Aug2014, en español.

**Objetivo principal** Evaluar la efectividad glucémica de Albiglutida una vez por semana como reemplazo de la insulina prandial en sujetos con DMT2 que reciben tratamiento con insulina por bolo basal.

**Diseño del estudio** Estudio Fase IIb, aleatorizado, abierto, con grupos paralelos, controlado con principio activo, multicéntrico y con tratamiento hasta lograr el objetivo de 26 semanas de duración, evaluará la eficacia y seguridad de Albiglutida una vez por semana como reemplazo de la insulina prandial en sujetos con DMT2 que no logren el control glucémico adecuado con su régimen de insulina por bolo basal actual (con o sin Metformina). El estudio comprenderá 4 periodos: Selección (2 semanas). Estandarización (4 semanas). Tratamiento (26 semanas) y Seguimiento posterior al tratamiento (4 semanas), para una duración total de aproximadamente 36 semanas.

**Tamaño de muestra** De manera global se reclutarán aproximadamente 794 sujetos  $\geq 18$  años de edad. En México se pretende reclutar 190 sujetos.

Albiglutida (GSK716155) se presenta como inyectador en pluma con 30 mg ó 50mg, para solución, con cartucho de doble cámara de vidrio.

153300CI140200/2015 de fecha 01 de junio de 2015

CAS-CAS-P-01-POI-01-F-02  
3 de 4

Oklahoma No. 14, Col. Napoles, Del. Benito Juárez, México, D.F., C.P. 03810

CAS-DEAPE

COF 045799





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 505 Piso 37, C.P. 06500,  
México, Distrito Federal.

153300CT190256/2015  
México, D.F., a 13 de mayo de 2015.

Grupo	Duración	Período de seguimiento
50 mg de Albiglutida <sup>1</sup> 1 inyección subcutánea semanal + Insulina Glargina <sup>2,4</sup>  Insulina glargina <sup>2,3</sup> + Insulina Lispro <sup>3,4</sup>	26 semanas	4 semanas

1. La dosis de Albiglutida comenzará en 30 mg semanalmente y se aumentará a 50 mg en la semana 4.
2. La dosis inicial de insulina basal en el Período de estandarización será la misma (o 20% más baja si el sujeto ingresa al estudio con 2 dosis de insulina basal).
3. La dosis inicial para la insulina en bolo (Lispro) será la misma, según el sujeto la reciba durante la selección.
4. Durante el periodo de tratamiento se permitirá la individualización de la dosis de insulina.

Después del período de estandarización, se estratificará a los sujetos que cumplan todos los criterios adicionales de aleatorización por valor de HbA1c en la selección (<8.0% frente a ≥8.0%), edad (<65 años frente a ≥65 años) y uso actual de Metformina de base (uso de Metformina frente a no uso de Metformina). Se asignará aleatoriamente a aproximadamente 794 sujetos a 1 de 2 grupos de tratamiento en una proporción de 1:1.

Pruebas o procedimientos de laboratorio involucrados en el estudio: Hb1Ac, Electrocardiograma, Hematología, Bioquímica Clínica, Análisis de orina, Prueba de embarazo en orina, HbA1c, TSH, T4 libre, Lipidograma, Antígeno superficial de la Hepatitis B, Anticuerpo de la Hepatitis C, Tasa de Filtración Glomerular estimada, Serología viral, Evaluaciones farmacocinéticas, Biomarcadores.

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes ni inmortales, el estudio involucra extracción de muestras de sangre adicional para pruebas farmacogenéticas en caso de consentimiento del paciente.

El protocolo involucra un medicamento de origen biotecnológico, por lo que con fundamento en el Reglamento de Insumos para la Salud en sus artículos 2º fracción XIII Bis 2; 81; 177 y 177 Bis 1, el Comité de Moléculas Nuevas a través del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos previo a la solicitud de registro sanitario determinará si los estudios clínicos son suficientes para demostrar seguridad, calidad y eficacia, en su caso podrá requerir la ampliación o modificación de los estudios correspondientes.

La corrección con número de ingreso 153300CI140200 con fecha de ingreso 26 de mayo de 2015 consistió en registrar todos los documentos aprobados.

Los listados de insumos que integran la solicitud de autorización sólo se consideran de conocimiento y no de autorización. 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. Los listados de insumos que integran la solicitud de autorización sólo se consideran de conocimiento y no de autorización.

Deberá registrar la información complementaria de su investigación a través del portal del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) en la sección de "protocolos de investigación en seres humanos" disponible en la página web de COFEPRIS, en un plazo no mayor a 5 días hábiles a partir de la recepción del presente.

COMISIONADO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

JUAN CARLOS GALERGA SOLÓRZANO

ERS

153300CI140200/2015 de fecha 01 de junio de 2015

CAS-CAS-P-01-POI-01-F-02  
4 de 4

Oklahoma No. 14, Col. Napoles, Def. Benito Juárez, México, D.F., C.P. 03810

CAS-DEAPE

COF 045800

**Exhibit B:** Research Protocol.

Attached hereto without consecutive page numbering

**Anexo B:** Protocolo de Investigación.

Adjunto al presente sin numeración consecutiva

Handwritten signature and initials in the bottom right corner. The signature is a cursive scribble, and the initials below it appear to be 'JLV'.

**EXHIBIT C – USE OF THE RESOURCES**

**Exhibit C  
Payment Schedule  
GSK200977**

The account and payment currency of this Agreement is the US Dollar.

**Payments:** Payment should be made to the following:

<b>Payee</b>
<u>Payee Name:</u> INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”
<u>Payee Address:</u> Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México
<u>Bank Information and Routing number as applicable:</u> -Bank name: HSBC -Account No.: 7002534659 -CLABE: 0211800070025346597 -SWIFT CODE: BIMEMXMMXXX
<u>Tax ID Number:</u> INC710101RH7

Institution may request to revise the payee details provided herein during the course of the Study. In such cases, the parties agree that no amendment to this Agreement shall be required provided that Institution provides written notification to PPD with the revised payee details and, if applicable, a revised W8-BEN(E). The parties further agree that PPD assumes no liability for incorrect payee details provided by Institution.

**ANEXO A: USO DE LOS RECURSOS**

**Anexo C  
Cronograma de pago  
GSK200977**

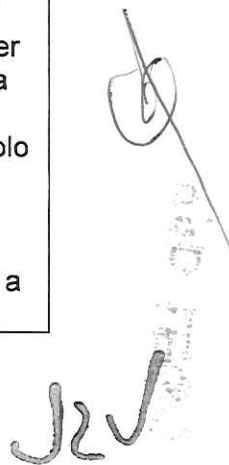
La moneda para la cuenta y el pago de este Acuerdo es el dolar estadounidense.

**Aportaciones:** El pago se debe hacer a:

<b>Beneficiario</b>
<u>Nombre del beneficiario:</u> INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”
<u>Dirección del beneficiario:</u> Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México
<u>Información del banco y número de enrutamiento, según corresponda:</u> -Nombre del banco: HSBC -N.º de cuenta: 7002534659 -CLABE: 0211800070025346597 -CÓDIGO SWIFT BIMEMXMMXXX
<u>Registro federal de contribuyentes:</u> INC710101RH7

La institución puede requerir la revisión de los datos del beneficiario proporcionados en este documento durante el curso del estudio. En esos casos, las partes acuerdan que no se requerirá una enmienda a este Acuerdo siempre y cuando la institución proporcione notificación por escrito a PPD con los datos revisados del beneficiario y, si corresponde, un W8-BEN(E) revisado. Las partes también acuerdan que PPD no asume ninguna

<p><b>Invoices:</b> Please send original, correct and itemized invoices to the following:</p> <table border="1" data-bbox="224 516 795 890"><thead><tr><th>PPD US</th></tr></thead><tbody><tr><td>PPD Central Investigator Payments Email (preferred): <a href="mailto:Centralinvestigator.payments@ppdi.com">Centralinvestigator.payments@ppdi.com</a></td></tr><tr><td>Hardcopy: PPD Central Investigator Payments 929 North Front Street Wilmington, NC 28401 Attn: PPD Central Investigator Payments</td></tr></tbody></table> <p>All invoices for Study payments, as outlined in this payment schedule, must be submitted to PPD within 30 days of the Institution's Study close-out visit. Invoices received after this time will not be reimbursed.</p> <p>Sponsor, through PPD, shall provide Institution with payment at a cost per Study subject of <b>\$6,331.20</b></p> <p>Payment by PPD shall be made payable to the payee ("Payee") as follows:</p> <p>90% of the ongoing payments will be made on a quarterly basis for completed patient visits for which the data has been monitored by PPD. Payment for partially completed cases, i.e., early withdrawals, shall be made for visits completed according to the budget grid attached hereto ("Exhibit A-1"). Protocol violations are non-payable.</p> <p><b>Enrollment:</b> Institution acknowledges that this is a Study designed to evaluate a set</p>	PPD US	PPD Central Investigator Payments Email (preferred): <a href="mailto:Centralinvestigator.payments@ppdi.com">Centralinvestigator.payments@ppdi.com</a>	Hardcopy: PPD Central Investigator Payments 929 North Front Street Wilmington, NC 28401 Attn: PPD Central Investigator Payments	<p>responsabilidad por los datos incorrectos del beneficiario que la institución proporcione.</p> <p><b>Facturas:</b> Envíe las facturas originales, corregidas y detalladas a:</p> <table border="1" data-bbox="824 516 1393 890"><thead><tr><th>PPD US</th></tr></thead><tbody><tr><td>PPD Central Investigator Payments Correo electrónico (preferido): <a href="mailto:Centralinvestigator.payments@ppdi.com">Centralinvestigator.payments@ppdi.com</a></td></tr><tr><td>Versión impresa: PPD Central Investigator Payments 929 North Front Street Wilmington, NC 28401 Atn.: PPD Central Investigator Payments</td></tr></tbody></table> <p>Todas las facturas para los pagos del estudio, según se detalla en este cronograma de pago, se deben enviar a PPD en un plazo de 30 días después de la visita de cierre del estudio. Las facturas recibidas después de esa fecha no serán reembolsadas.</p> <p>El patrocinador, a través de PPD, le entregará a la institución el pago a un costo por sujeto del estudio de <b>\$6,331.20</b></p> <p>PPD hará que el pago sea pagadero al beneficiario ("Beneficiario") de la siguiente manera:</p> <p>90% de los pagos en curso se realizarán de manera trimestral por las visitas completadas del paciente para las cuales PPD haya monitoreado los datos. El pago por casos completados parcialmente, por ejemplo, retiros anticipados, se debe hacer por visitas completadas de acuerdo con la tabla de presupuesto que se anexa aquí ("Anexo A-1"). Las violaciones del protocolo no se pagarán.</p> <p><b>Inscripción:</b> La institución reconoce que este es un estudio diseñado para evaluar a un número establecido de sujetos del</p>	PPD US	PPD Central Investigator Payments Correo electrónico (preferido): <a href="mailto:Centralinvestigator.payments@ppdi.com">Centralinvestigator.payments@ppdi.com</a>	Versión impresa: PPD Central Investigator Payments 929 North Front Street Wilmington, NC 28401 Atn.: PPD Central Investigator Payments
PPD US							
PPD Central Investigator Payments Email (preferred): <a href="mailto:Centralinvestigator.payments@ppdi.com">Centralinvestigator.payments@ppdi.com</a>							
Hardcopy: PPD Central Investigator Payments 929 North Front Street Wilmington, NC 28401 Attn: PPD Central Investigator Payments							
PPD US							
PPD Central Investigator Payments Correo electrónico (preferido): <a href="mailto:Centralinvestigator.payments@ppdi.com">Centralinvestigator.payments@ppdi.com</a>							
Versión impresa: PPD Central Investigator Payments 929 North Front Street Wilmington, NC 28401 Atn.: PPD Central Investigator Payments							





number of Study Subjects. Institution will be expected to apply best efforts for enrollment in accordance with the Study Subject eligibility criteria specified in the Protocol. When enrollment of the target number of Study Subjects for the entire Study is complete, Institution will be notified and instructed not to continue enrolling Study Subjects. Institution may request further enrollment and will adhere to the study budget for additional Study Subjects if approval is given.

**Start-Up Payment:** A one-time non-refundable Start-Up Payment of \$1,500.00 for Study start-up activities will be payable to the Payee upon full execution of the Agreement, confirmation of IRB meeting and approval, and completion of pre-study requirements as specified by PPD.

**Screen Failure Payment:** A "Screen Failure" is defined as a Study subject who has signed the informed consent, but failed to meet the inclusion/exclusion criteria during the Screening Visit or who has signed the informed consent and meets the inclusion/exclusion criteria, but does not qualify to participate in the Study. The Institution will be reimbursed per screening procedure performed at the rate set forth in the budget for the Screening Visit for each Screen Failure. Institution will be compensated for one (1) Screen Failure for every two (2) Study Subject enrolled. Payment for Screen Failures will be payable quarterly. No payment will be made for research subject(s), if any, who are inappropriately or improperly screened or entered into the Study.

estudio. Se espera que la institución haga su mejor esfuerzo por inscribir a los sujetos de acuerdo con los criterios de elegibilidad de los sujetos del estudio especificados en el protocolo. Cuando se complete la inscripción del número objetivo de sujetos del estudio para todo el estudio, la institución será notificada y se le indicará que no continúe inscribiendo sujetos del estudio. La institución puede solicitar inscripciones adicionales y respetará el presupuesto del estudio para los sujetos del estudio adicionales si se otorga la aprobación.

**Pago inicial:** In Pago inicial único no reembolsable de \$1500.00 por las actividades iniciales del estudio se pagará al Beneficiario cuando se haya firmado totalmente el Acuerdo, cuando se tenga la confirmación de la reunión y la aprobación de la IRB, y cuando se completen los requisitos previos al estudio especificados por PPD.

**Pagos por las fallas de selección:** Una "Falla de selección" se define como un sujeto del estudio que ha firmado el consentimiento informado, pero que falló al cumplir los criterios de inclusión/exclusión durante la visita de selección o que ha firmado el consentimiento informado y cumple con los criterios de inclusión/exclusión pero que no califica para participar en el estudio. La institución recibirá el reembolso por cada procedimiento de selección que realice a la tarifa indicada en el presupuesto para la visita de selección por cada Falla de selección. La institución recibirá una compensación por una (1) falla de selección por cada uno (1) de los sujetos inscritos. El pago por las fallas de selección se realizará trimestralmente. No se harán pagos a los sujetos de investigación, en caso de que los haya, que hayan sido seleccionados o que hayan entrado al estudio de manera inapropiada o impropia.

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

**Third Parties:** Any other third parties designated by Institution that would receive remuneration as outlined in this payment schedule will be managed and paid by Institution.

**Ethics Committee:** The Ethics Committee fee will be paid by PPD through Institution, invoices will be submitted by the Institution to PPD and PPD will reimburse directly to the Institution upon receipt of correct invoices. EC fee is not included in the per Study Subject grant.

**Unscheduled visits:** An Unscheduled Visit means a subject visit which is not expressly set forth in the Protocol, but is otherwise required for the Study. Unscheduled Visits will be reimbursed on a per procedure basis in accordance with the rates set forth in Budget. In the event a medically necessary procedure is not included in the Budget, Institution must receive prior written approval before procedure is performed. Amount of compensation for a procedure not included in Budget will be approved at the time written approval is provided.

**Translation Services Reimbursement:** Invoices for all pre-approved, in writing, translation services of the informed consent form and any other required patient materials will be submitted by the Institution to PPD and will be reimbursed directly to the Institution upon PPD's receipt of correct and itemized invoices.

**Patient Stipend/Compensation:** Patient stipend/compensation will be paid to Institution up to USD50 on a quarterly basis based on completed visits. In the event that any patient stipend/compensation is paid by

**Terceros:** La institución manejará y pagará a cualquier otro tercero designado por la institución para recibir remuneración de acuerdo a lo detallado en este cronograma de pago.

**Comité de ética:** PPD pagará los honorarios del Comité de ética a través de la institución. La institución le entregará las facturas a PPD y PPD reembolsará directamente a la institución al recibir las facturas correctas. Los honorarios del CE no se incluyeron en la subvención por sujeto del estudio.

**Visitas no programadas:** Una visita no programada significa una visita del sujeto que no está expresamente establecida en el protocolo, pero que se requiere para el estudio. Las visitas no programadas se reembolsarán con base en cada procedimiento con las tarifas establecidas en el presupuesto. En caso de que un procedimiento médicamente necesario no esté incluido en el presupuesto, la institución debe recibir una aprobación previa por escrito antes de realizar el procedimiento. La cantidad de la compensación para un procedimiento que no se incluye en el presupuesto se aprobará en el momento en que se proporcione la aprobación por escrito

**Reembolso de servicios de traducción:** La institución le entregará a PPD las facturas por todos los servicios de traducción preaprobados, por escrito, de los formularios de consentimiento informado y de cualquier otro material requerido por el paciente, y esto será reembolsado directamente a la Institución cuando PPD reciba las facturas correctas y detalladas.

**Estipendio/compensación del Paciente:** Se reembolsará a la Institución un estipendio/compensación al paciente hasta USD50 en forma trimestral según las visitas completadas. En caso que el

PPD to the Institution but not actually paid to the Study subject by the Institution, Institution will promptly refund that amount to PPD.

**Final Payment:** The final payment, which corresponds to the remaining 10% of costs, shall be made upon completion of the close-out visit and upon receipt of (i) all completed and corrected case report forms and queries, of (ii) all Study documentation, of (iii) all unused Study drug has been accounted for and (iv) all study equipment and supplies returned as specified by PPD and Sponsor.

If at the completion of the Study, PPD has advanced sums under the terms of this Agreement that exceed the earned amount for all Study subject visits completed, Payee shall reimburse to PPD any amount by which amounts advanced by PPD exceed the fees earned within ninety (90) days.

**No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of PPD.**

estipendio/compensación sea reembolsada por PPD a la Institución pero la Institución no haya pagado al paciente, la Institución deberá devolver dicha cantidad a PPD.

**Pago final:** El pago final, que corresponde al 10% restante de los costos, se hará al completar la visita de cierre y al recibir (i) todos los formularios y consultas de informes de caso completos y corregidos, (ii) toda la documentación del estudio, (iii) cuando todo el fármaco del estudio que no se haya utilizado se haya contabilizado y (iv) cuando todo el equipo y los suministros del estudio se hayan devuelto según lo especificado por PPD y el patrocinador.

Si al momento de completar el estudio, PPD tiene sumas anticipadas bajo los términos de este Acuerdo que excedan la cantidad ganada por todas las visitas completadas de los sujeto del estudio, el beneficiario debe reembolsar a PPD cualquier cantidad integrada por las cantidades anticipadas por PPD que excedan las tarifas ganadas dentro de noventa (90) días.

**No se someterán a consideración solicitudes de financiamiento adicional sin el consentimiento previo por escrito de PPD.**

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