

# 1 V

<p>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”, CON DOMICILIO EN AV. VASCO DE QUIROGA, No 15, COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ, SECCIÓN XVI, CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080, MÉXICO EN ADELANTE “EL INSTITUTO”, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; POR UNA SEGUNDA PARTE QUINTILES INC, CON DOMICILIO LEGAL EN 4820 EMPEROR BOULEVARD, DURHAM, CAROLINA DEL NORTE C.P. 27703, USA, REPRESENTADO POR CAROLE SPRINGFIELD, EN LO SUCESIVO “LA CRO” REPRESENTANDO LOS INTERESES DE TAKEDA DEVELOPMENT CENTER AMERICAS, INC. UNA CORPORACIÓN ORGANIZADA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA EN LO SUCESIVO “EL PATROCINADOR”, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR DR. ENRIQUE COSS ADAME EN SU CALIDAD DE RESPONSABLE DEL PROYECTO EN ADELANTE “EL “INVESTIGADOR”, AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, CONCEPTOS Y CLÁUSULAS:</p>	<p>CONSENSUS AGREEMENT FOR CONDUCTING A STUDY OR SCIENTIFIC HEALTH RESEARCH PROTOCOL, HEREINAFTER “THE PROTOCOL,” ENTERED INTO BY THE PARTY OF THE FIRST PART THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN” [SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION], WITH A PLACE OF BUSINESS AT AV. VASCO DE QUIROGA, No 15, COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ, SECCIÓN XVI, CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080, MÉXICO, HEREINAFTER “THE INSTITUTE,” REPRESENTED IN THIS DOCUMENT BY ITS CHIEF EXECUTIVE, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; BY THE PARTY OF THE SECOND PART QUINTILES INC., WITH A PLACE OF BUSINESS AT 4820 EMPEROR BOULEVARD, DURHAM, NORTH CAROLINA 27703, USA, REPRESENTED BY CAROLE SPRINGFIELD, HEREINAFTER “THE CRO”, ON BEHALF OF TAKEDA DEVELOPMENT CENTER AMERICAS, INC., A CORPORATION ORGANIZED AND EXISTING UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE, UNITED STATES OF AMERICA (“SPONSOR”), WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DR. ENRIQUE COSS ADAME IN HIS/HER CAPACITY AS RESPONSIBLE FOR THE PROJECT HEREINAFTER “THE INVESTIGATOR”, PURSUANT TO THE FOLLOWING RECITALS, CONCEPTS AND CLAUSES:</p>
---	--

Recibir  
 14-02-17  
 Pilar Cabrera

Por cuanto “LA CRO” está prestando servicios como organización de investigación clínica al “Patrocinador” con arreglo a un contrato separado entre “LA CRO” y “EL PATROCINADOR”. Los servicios de “LA CRO” incluyen el monitoreo del Estudio y la celebración de contratos con centros de investigación clínica.

AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, CONCEPTOS Y CLÁUSULAS:

### DECLARACIONES

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

**I.1.** Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención 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, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 7º fracción I; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los

“THE CRO” is providing clinical research organisation services to Sponsor under a separate contract between “THE CRO” and “THE SPONSOR”. “THE CRO” services include monitoring of the Study and contracting with clinical research sites;

PURSUANT TO THE FOLLOWING REPRESENTATIONS, DEFINITIONS AND CLAUSES:

### REPRESENTATIONS

**I. THE INSTITUTE DECLARES VIA ITS CHIEF EXECUTIVE:**

**I.1.** That it is a Decentralized Public Body of the Federal Public Administration and that within its powers are the powers of contributing to the operation and consolidation of the National Health System, as well as providing outpatient and hospitalization care services to those people who require care within its particular area of expertise and any related areas of expertise, at any facilities it might have for this purpose, free of charge depending on the socioeconomic conditions of the users, without the recovery of costs being able to alter its social function, via the provision of professional medical, hospital, and laboratory services and clinical studies and that for this purpose it conducts health-related scientific research activities, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic Law on Federal Public Administration; Articles 14 and 15 of the Federal Law on Public Sector Entities; 1, 2, sections III, IV, VII and IX; Article 6 sections I and II; Article 7 section I;

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”, 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 estudios en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3° fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3°; 113;114;115;116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud; 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 para financiar proyectos o protocolos de investigación.

I.3. Que los fondos externos o recursos que “**EL INSTITUTO**” percibirá de “**LA CRO**” para la realización “**EL PROTOCOLO**” de Investigación Científica, no son gravables y por ende 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.

Article 9 section V; Article 37, Article 39 section IV and Article 41 of the Law on National Health Institutes and with Article 3 sections I, II and XIV and Article 34 section I of the Organic Statutes of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán,” and Guidelines for the Administration of Third-Party Resources Intended for Funding Study for National Health Institutes.

I.2. That “**THE INSTITUTE**” conducts health studies, in accordance with what is set out in Article 3 section IX; Article 96; Article 100 section VI of the General Health Law; Articles 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the General Health Law Regulations on Health Research, as well as in the provisions contained in the Internal Regulations of the Inter-institutional Research Commission for Health and Guidelines for the Administration of Third-Party Resources Intended for Funding Research Projects for National Health Institutes; via external funds provided by Sponsors, by entering into Consensus Agreements, the purpose of which is not activities for the provision of independent services, provided that these funds or resources do not become part of the Institute’s assets, but instead are administered to fund projects or research protocols.

I.3. That the external funds or resources that “**THE INSTITUTE**” will receive from “**THE CRO**” to conduct the Scientific Research “**PROTOCOL**,” are not subject to taxation and therefore not a basis for the payment of Value Added Tax, pursuant to Article 15, section IV of the Law on Value Added Tax.

I.4. Que la realización del Estudio se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo "Lubiprostona-3003 "Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, con grupos paralelos y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la lubiprostona para el tratamiento del estreñimiento crónico idiopático" incluyendo cualquier modificación o enmiendas posteriores en adelante "EL PROTOCOLO", el cual describe su naturaleza y alcance, así como todas las leyes y directrices aplicables, incluyendo el ICH Guía Tripartita Armonizada para Buenas Prácticas Clínicas ("Directrices ICH"), y cualquier instrucción del Patrocinador

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 Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Ciudad de México, C.P. 14080, México, 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 Estudio, en los términos que más adelante se señalan.

**II.- DECLARA "LA CRO" REPRESENTANDO LOS INTERESES DEL "PATROCINADOR", POR CONDUCTO DE SU REPRESENTANTE AUTORIZADO**

I.4. That the Study will be conducted in accordance with what is set out in the Protocol "Lubiprostone-3003 A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lubiprostone for the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation", including any subsequent amendments or modifications hereinafter "THE PROTOCOL," which describes its nature and scope, as well as all applicable laws and guidelines, including the ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice ("ICH Guidelines"), and any instructions from the Sponsor.

I.5. That it has sufficient authority to enter into this Consensus Agreement, in accordance with what is set out in Article 19, section I of the Law on National Health Institutes [and Articles] 37, 38 and 39 of the Planning Act.

I.6. That the institute is domiciled at Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Ciudad de México, C.P. 14080, México, with Taxpayers Federal Register number INC710101 RH7, which is recorded for all legal purposes of the Agreement.

I.7. That "THE INSTITUTE" has the infrastructure and highly qualified Investigators who are trained to conduct the Study or Protocol, pursuant to the terms and conditions set out below.

**II. "THE CRO" REPRESENTING THE INTERESTS OF "THE SPONSOR", DECLARES THROUGH ITS AUTHORIZED REPRESENTATIVE**

**II.1.** Que es una sociedad debidamente constituida de acuerdo a las Leyes de Carolina del Norte, Estados Unidos de Norteamérica lo cual tiene constancia en la Escritura Pública SOSID número 0119582, de fecha 26/Feb/1982, con domicilio comercial en 4820 EMPEROR BOULEVARD, DURHAM, CAROLINA DEL NORTE 27703, USA,

**II.2.** Que el objeto social de su representada es proveer servicios de organización por contrato al patrocinador mediante un contrato por separado entre LA CRO y EL PATROCINADOR que incluyen el monitoreo de estudios y contrato de sitios para investigación clínica.

**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.

Que **CAROLE SPRINGFIELD**, en su carácter de representante autorizado, en este acto interviene con las facultades que se le confiere en el documento que se anexa al presente Instrumento como Anexo (E) y que cuenta con todas las facultades legales para suscribirlo, mismo que a la fecha de este Convenio de Concertación no le han sido reiteradas.

**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

**II.1.** That it is a company duly established according to the laws of United States of América, as it is specified in the public scripture testimony, SOSID No. 0119582, dated 26/Feb/1982, having place of business at 4820 EMPEROR BOULEVARD, DURHAM, NORTH CAROLINA, 27703, USA,

**II.2.** That the purpose of its represented is providing clinical research organization services to Sponsor under a separate contract between "THE CRO" and "THE SPONSOR." "THE CRO'S" services include monitoring of the Study and contracting with clinical research sites.

**II.3.** Which it has sufficient authority to conclude this Convention, which are consistency in the public deed, described in section II.1, same as not been revoked, limited or restricted to date.

That **CAROLE SPRINGFIELD**, in his capacity of authorized representative, in this act takes part with all the faculties granted in the document attached to this Agreement as Exhibit (E) and that counts with all the legal faculties to sign it, which up to the date of this Harmonization Agreement have not been reiterated.

**II.4** Their represented is interested in cooperating with "THE INSTITUTE" Concertation this Convention, to entrust the realization of "THE PROTOCOL" according to the relevant project under the terms listed below

**II.5** Que su representada “**EL INSTITUTO**” declara que los fondos o recursos que aportará a “**EL INSTITUTO**” para la realización del **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

**III. DECLARA “EL INVESTIGADOR”, POR SU PROPIO DERECHO.**

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

**III.2.** Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, en la especialidad de **Gastroenterología**, y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Estudio, de conformidad con leyes y políticas aplicables, incluyendo política ICH, e instrucciones del Patrocinador y en los términos que más adelante se señalan.

**III.3.** Que ha leído y entendido el protocolo y toda la información del Manual de Investigador, si la hay, para asegurarse de que se obtengan todas las revisiones y aprobaciones requeridas por las autoridades regulatorias aplicables e IRBs o IECs, y de examinar todos los CRFs a fin de garantizar que los mismos sean exactos y estén completos.

**III.4.** El Investigador acuerda proporcionar una declaración escrita que revele los posibles intereses económicos o de otra índole del Investigador, si los hubiera, en relación con la realización del Estudio.

**IV. DECLARAN “TODAS LAS PARTES”**

**II.5 “THE INSTITUTE”** states that the funds or resources to be provided to “**THE INSTITUTE**” for the conduct of the “**STUDY**”, are not taxable and, therefore, they are not considered for the payment of the Value Added Tax, in terms of Article 15, section IV of the Value Added Tax Law.

**III. “THE INVESTIGATOR” STATES ON HIS OWN BEHALF:**

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

**III.2.** That currently he is a Surgeon specializing in **Gastroenterology**, and he has the necessary knowledge to, and will conduct the Study or Protocol, in accordance with all applicable laws and guidelines, including ICH Guidelines, Sponsor’s instructions, and under the terms and conditions noted below.

**III. 3.** That he has read and understood the Protocol and all information in the Investigator’s Brochure, if any, to ensure that all required reviews and approvals by applicable regulatory authorities and IRBs or IECs are obtained, and to review all CRFs (defined below) to ensure their accuracy and completeness.

**III. 4.** Investigator agrees to provide a written declaration revealing Investigator’s disclosure obligations, if any, with the Institute in connection with the conduct of the Study.

**IV. “ALL PARTIES” HEREBY STATE:**

**IV.1.** Que han negociado de buena fe los términos y condiciones del presente Convenio, a través de sus representantes debidamente acreditados, y que tienen pleno conocimiento de sus implicaciones jurídicas.

**V. DEFINICIONES:**

**V.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN:** Es el instrumento que se celebra entre “**EL INSTITUTO**”, “**EL INVESTIGADOR**” y “**LA CRO**”, de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción IX, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con las atribuciones conferidas a “**EL INSTITUTO**” por los artículos 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 7º fracción I; 9º 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 3º 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.

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

**V.3. LINEAMIENTOS:** Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de

**IV.1.** That they have negotiated the terms and conditions of this Agreement in good faith via their duly accredited representatives and that they have full understanding of the legal implications.

**V. DEFINITIONS:**

**V.1. CONSENSUS AGREEMENT:** This is the instrument being agreed to among “**THE INSTITUTE**”, “**THE INVESTIGATOR**” and “**THE CRO**” in accordance with the authority conferred upon them by Article 9 of the Organic Law on Federal Public Administration; Articles 37, 38 and 39 of the Planning Act, 3 section XI, 96, 100 section VI of the General Health Law; Articles 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the Regulations of the General Health Law on Research and with the authority conferred on “**THE INSTITUTE**” by Articles 1 and 9 of the Organic Law on Federal Public Administration; Articles 5; 14 and 15 of the Federal Law on Public Sector Entities; Articles 1; 2 sections III, IV, V, VI, VII and IX; 7 section I; 9 section V; 37; 38; 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 and 45 of the National Health Institutes Law; Articles 3 sections I, II, XIV and 34 section I of the Organic Statutes of the Institute and the provisions contained in the Guidelines for the Administration of Third-Party Resources Intended for Funding Research Projects for National Health Institutes.

**V.2. INSTITUTE:** Is the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**V.3. GUIDELINES:** The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources intended for Funding Research Projects at National Health Institutes, effective from 25NOV2010.

Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

**V.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.

**V.5. FORMULARIO DE REPORTE DE CASO (CASE REPORT FORM, CRF):** Formulario de reporte de caso (en papel o en formato electrónico) que utilizarán el INSTITUTO y el INVESTIGADOR para registrar toda la información requerida por el PROTOCOLO que se reportará al PATROCINADOR sobre cada participante.

**V.6. REGISTROS MÉDICOS:** los registros médicos principales de los Participantes conservados por el INSTITUTO en nombre del INVESTIGADOR incluyendo, sin limitación, entradas de tratamiento, radiografías, informes de biopsias, fotografías de ultrasonido y otra imágenes de diagnóstico.

**V.7. DATOS DEL ESTUDIO:** todos los registros y reportes, que no sean los REGISTROS MÉDICOS, recopilados o creados de acuerdo con o preparados en conexión con el Estudio incluyendo, sin limitación, reportes (p. ej., CRF, resúmenes de datos, reportes intermedios y el reporte final) que se deban entregar al PATROCINADOR de acuerdo con el PROTOCOLO.

**V.4. COFEPRIS OPINION:** The prior opinion issued by the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [Federal Commission for the Protection against Health Risks] (**COFEPRIS**), of the Health Ministry at the start of the term of the Agreement, via its Comisión de Autorización Sanitaria [Sanitary Authorization Commission], based on Article 14 sections VI; VII; VIII; Articles 18, 19, 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the General Health Law Regulations on Health Research.

**V.5. CASE REPORT FORM or CRF:** Case report form (paper or electronic) to be used by the INSTITUTE and INVESTIGATOR to record all of the PROTOCOL-required information to be reported to SPONSOR on each participant.

**V.6. MEDICAL RECORDS:** the Participants' primary medical records kept by the INSTITUTE on behalf of the INVESTIGATOR, including, without limitation, treatment entries, x-rays, biopsy reports, ultrasound photographs and other diagnostic images.

**V.7. STUDY DATA:** all records and reports, other than MEDICAL RECORDS, collected or created pursuant to or prepared in connection with the Study including, without limitation, reports (e.g., CRFs, data summaries, interim reports and the final report) required to be delivered to SPONSOR pursuant to the PROTOCOL.



**V.8. PROTOCOLO:** Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.

**V.9. LA CRO REPRESENTANDO LOS INTERESES DE "EL PATROCINADOR":** Será la persona física o moral con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a "EL INSTITUTO" los recursos para la realización del "EL PROTOCOLO".

**V.10. RECURSOS:** Serán las aportaciones que entregará "LA CRO" al "EL INSTITUTO" para la realización de "EL PROTOCOLO", los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de "EL INSTITUTO". De acuerdo con EL INSTITUTO 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.

**V.11. "EL INVESTIGADOR":** Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de "EL PROTOCOLO" en "EL INSTITUTO"; según lo definido en la ley y regulación aplicable, "EL INVESTIGADOR" dirige y coordina el proyecto hasta su conclusión, y es financiado por recursos de terceros, así como, es la parte que puede obtener los recursos o debe ser nombrado por el Director Ejecutivo de "EL INSTITUTO".

**V.12. PERSONAL DEL INSTITUTO:** Será el personal médico y clínico de apoyo, que "EL INSTITUTO" asignará para que se lleve a cabo "EL PROTOCOLO" y quien será empleado de y bajo el control de El INSTITUTO.

**V.8. PROTOCOL:** Document that sets out the background facts and objectives of the study or research to be conducted, clearly describing the methodology to follow.

**V.9. CRO REPRESENTING THE INTERESTS OF "THE SPONSOR"** Will be the individual or entity with whom this Agreement is entered into that provides the resources to "THE INSTITUTE" for conducting "THE PROTOCOL."

**V.10. RESOURCES:** Will be the contributions made by "THE CRO" to "THE INSTITUTE" for conducting "THE PROTOCOL" that are considered external funds and not part of the assets belonging to "THE INSTITUTE." According to "THE INSTITUTE," these are not subject to taxation and therefore not a basis for the payment of Value Added Tax, pursuant to Article 15, section IV of the Law on Value Added Tax.

**V.11. "THE INVESTIGATOR":** Will be the professional who is in charge of conducting and supervising "THE PROTOCOL" at "THE INSTITUTE" as defined in applicable law and regulation. "THE INVESTIGATOR" directs and coordinates the project until its conclusion, and is funded by third-party resources, as well as being the party who is able to obtain the resources or should be appointed by the Chief Executive of "THE INSTITUTE."

**V.12. INSTITUTE STAFF:** Will be the medical and clinical support staff who "THE INSTITUTE" will assign to conduct "THE PROTOCOL" and who will be in the employ of and under the control of the Institute.

**V.13. 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 Estudio.

**V.14. PARTICIPANTE:** Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.

**V.15. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES:** Será el consentimiento por escrito de los participantes en “**EL PROTOCOLO**”, 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 que tiene sus orígenes en la Declaración de Helsinki.

**V.16. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES:** Serán los recursos aportados por “**EL PATROCINADOR**” a través de LA CRO para sufragar los gastos de los Participantes, en cada o Protocolo, cuando esto se requiera.

**V.17. 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 Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

**V.18. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS:** Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para

**V.13. FACILITIES:** Will be the location where “**THE PROTOCOL**” is conducted or executed, including, if necessary, the facilities, equipment and supplies, in accordance with what is established within the Study or Protocol itself.

**V.14. PARTICIPANT:** Will be the individual, whether healthy or unwell, selected to be a trial subject in the Protocol, in accordance with the eligibility criteria established therein.

**V.15. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPANTS:** Will be the written consent of participants in “**THE PROTOCOL**” that must be obtained by **THE INVESTIGATOR** or the person designated by “**THE INSTITUTE**” for this purpose, in accordance with the Official Mexican Standard NOM-004-SSA3-2012, for the Clinical File and Ethical Principles having their origins in the Declaration of Helsinki

**V.16. RESOURCES FOR THE PARTICIPANTS:** These will be the resources provided by “**THE SPONSOR,**” through “**THE CRO,**” to cover the Participants’ costs in each Protocol, when required.

**V.17. RESEARCH COMMITTEE:** Is the body responsible for approving and supervising “**THE PROTOCOL**”, in accordance with the Guidelines of the International Conference on Harmonisation (ICH) of Good Clinical Research Practice and with what is set out in the General Health Law on Clinical Research.

**V.18. MEDICINAL PRODUCTS AND SUPPLIES:** These will be the drugs, materials and equipment that are required to

desarrollar “EL PROTOCOLO”, los cuales, serán proporcionados por “El PATROCINADOR”, conforme a los límites y pautas establecidas en “EL PROTOCOLO”

**V.19. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL:**

“Información Confidencial” significa la información confidencial y de propiedad exclusiva del Patrocinador o de CRO e incluye (i) toda la información que el Patrocinador o la CROs u otra persona en su nombre, revele a la Institución, al Investigador o a otro miembro del personal de la Institución, incluyendo, sin limitación, la información técnica relacionada con el Estudio, toda la Propiedad Intelectual Preexistente del Patrocinador o de la CROs y el Protocolo; y (ii) la información sobre el enrolamiento en el Estudio, la información concerniente al estado del Estudio, las comunicaciones a las autoridades regulatorias y las que provengan de éstas, y los Datos y las Inventiones del Estudio.

La Información Confidencial no incluirá información que:

- (i) se pueda demostrar mediante documentación que fue de conocimiento público antes o después de que el Patrocinador o la CRO la revelase, salvo que haya mediado una omisión o acto ilícito atribuible al Investigador o la Institución o a cualquiera de los miembros de su personal;
- (ii) se pueda demostrar mediante documentación que estuvo en poder del Investigador, la Institución o de cualquiera de los miembros de su personal con anterioridad a su revelación por parte del Patrocinador o la CRO, y que provino de fuentes distintas al Patrocinador que no

conduct “THE PROTOCOL,” which will be provided by “THE SPONSOR,” in accordance with the limits and guidelines established in “THE PROTOCOL.”

**V.19. CONFIDENTIAL INFORMATION:**

"Confidential Information" means the confidential and proprietary information of Sponsor or the CRO and includes (i) all information disclosed by or on behalf of Sponsor or the CRO to Institute, Investigator or other Institute personnel, including without limitation, technical information relating to the Study, all Pre-Existing Intellectual Property of Sponsor or the CRO, and the Protocol; and (ii) Study enrollment information, information pertaining to the status of the Study, communications to and from regulatory authorities, and Study Data and Inventions.

Confidential Information shall not include information that:

- (i) can be shown by documentation to have been public knowledge prior to or after disclosure by Sponsor or the CRO, other than through wrongful acts or omissions attributable to Investigator or Institute or any of its personnel;
- (ii) can be shown by documentation to have been in the possession of Investigator, Institute or any of its personnel prior to disclosure by Sponsor or the CRO, from sources other than Sponsor that did not have an obligation of

tenían una obligación de confidencialidad hacia el Patrocinador o la CRO;

- (iii) que se pueda demostrar mediante documentación que fue desarrollada en forma independiente por el Investigador, la Institución o por algún miembro de su personal; o
- (iv) se pueda revelar con la autorización escrita del Patrocinador o la CRO.

"EL INSTITUTO" e INVESTIGADOR "acuerdan mantener estricta confidencialidad con respecto a las actividades e información proporcionadas al Instituto e Investigador, derivadas de la ejecución de" EL PROTOCOLO "y este Acuerdo, incluyendo toda la Información Confidencial. Por lo tanto, esta información no puede ser revelada a terceros y sólo será divulgada a los empleados o miembros del equipo que necesitan conocerla como resultado de su participación en "EL PROTOCOLO". "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" utilizarán exclusivamente la información Confidencial de conformidad con los términos y condiciones establecidos en este Acuerdo, considerando esta información como un secreto Industrial de conformidad con los artículos 82 y 86 de la Ley de Propiedad Intelectual.

La obligación de confidencialidad y secreto tendrá validez indefinida de acuerdo con los términos de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental. Entrará en vigor a partir de la firma del presente Acuerdo y concluirá cuando esta información entre en el dominio público.

**V.20. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:** Será el derecho que tiene "EL INVESTIGADOR" responsable para publicar los resultados de "EL PROYECTO O

confidentiality to Sponsor or the CRO;

- (iii) can be shown by documentation to have been independently developed by Investigator, Institute or any of its personnel; or
- (iv) is permitted to be disclosed by written authorization from Sponsor or the CRO.

"THE INSTITUTE" and INVESTIGATOR" agree to maintain strict confidentiality with regard to the activities and information provided to Institute and Investigator, deriving from the execution of "THE PROTOCOL" and this Agreement, including all Confidential Information. Therefore, this information cannot be revealed to third parties and will only be disclosed to those employees or team members who need to know it as a result of their participation in "THE PROTOCOL." "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" will exclusively use Confidential Information in compliance with the terms and conditions established in this Agreement, considering this information as a Trade Secret pursuant to Articles 82 and 86 of the Law on Intellectual Property.

The obligation of confidentiality and secrecy will have an indefinite validity according to the terms of the Federal Law on Transparency and Access to Government Public Information. It will take effect as from the signature of this Agreement and will conclude when this information enters the public domain.

**V.20. PUBLICATION OF THE RESULTS OF THE PROTOCOL:** "THE INVESTIGATOR" in charge will be entitled to publish for the scientific

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**” a la comunidad científica solamente en concordancia de los requerimientos de la sección **Dieciséis**.

**V.21. CONACYT:** Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

**V.22. 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.

**V.23. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD:** Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan 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.

**V.24. SECRETARÍA:** A la Secretaría de Salud.

**V.25. ESTUDIO:** 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;

community only in accordance with the requirements of Section Fourteen.

**V.21. CONACYT:** Is the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología [National Council of Science and Technology].

**V.22. BIOMEDICAL RESEARCH:** Is that which relates to the study of human beings, which must comply with generally accepted scientific principles and must be based on laboratory and animal experiments, as well as an in-depth understanding of the relevant scientific literature.

**V.23. HEALTH RESEARCH:** This includes conducting activities that contribute to the knowledge of the biological and psychological processes in human beings; to the understanding of the associations between the causes of disease, medical practice and social structure; the prevention and control of health issues; the understanding and evaluation of the hazardous effects of the environment on health; the study of those techniques and methods that are recommended or used for the provision of health services and the production of health supplies.

**V.24. MINISTRY:** The Ministry of Health.

**V.25. STUDY:** The study articulated, using scientific methodology and an authorized protocol, by the Internal Research Commissions for Ethics and, if applicable, Bio-safety and Research on Animals of the Institute, the purpose of which is to advance scientific knowledge on health or disease and its possible application to medical care; this

incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

**V.26. APOYO A LA INVESTIGACIÓN:** Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un 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 en materia de **Estreñimiento crónico idiopático** 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 “**LA CRO**”,

**SEGUNDA:** “**LAS PARTES**” acuerdan que “**EL ESTUDIO**” será conducido por “**EL INSTITUTO**” y “**EL INVESTIGADOR**” y el staff del ESTUDIO de acuerdo con este Acuerdo de Concertación, el Protocolo, todas y

includes applied health research, and research on basic health, biomedicine and for health.

**V.26. SUPPORT FOR THE RESEARCH:** Any administrative and operational activities that are related to a research project.

That in this document “**THE PARTIES**” are appearing, who mutually acknowledge the representation under which they are acting, with the intention of remaining legally bound under the terms and conditions of this instrument, and therefore they proceed to enter into this Consensus Agreement, in accordance with the following:

#### CLAUSES

**FIRST. PURPOSE:** Considering that “**THE PARTIES**” have obtained a prior opinion from the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (**COFEPRIS**), which is attached to this Consensus Agreement as **Annex A**, “**THE INSTITUTE**”, at the request of CRO on behalf of Sponsor, undertakes to conduct “**THE PROTOCOL**” for research in **Chronic Idiopathic Constipation** which is aimed at contributing to the advancement of scientific understanding, as well as to meet the country’s health needs, via scientific and technological development, in biomedical, clinical, socio-medical and epidemiological fields, strictly pursuant to what is established in the Protocol, via the resources that are provided by “**THE CRO**”.

**SECOND.** “**THE PARTIES**” agree that “**THE STUDY**” will be conducted by “**The Institute**” and “**The Investigator**” and Study staff in accordance with this Consensus Agreement, the PROTOCOL and

cada una de las leyes, reglamentaciones y pautas locales, nacionales e internacionales aplicables, incluyendo en particular, pero sin carácter limitativo, las GCPs y las relacionadas con la protección de datos personales y conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Harmonization (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para **“EL PROTOCOLO”**.

El Centro y el Personal del Estudio reconocen que La CRO y el Patrocinador, y sus respectivas empresas afiliadas, se deben adherir a las disposiciones contenidas en (i) la Ley de Soborno de 2010 del Reino Unido (*Bribery Act*); (ii) la Ley de Prácticas Corruptas en el Extranjero de 1977 de los Estados Unidos de América (FCPA, por sus siglas en inglés) y (iii) cualquier otra legislación anticorrupción aplicable.

Cualquier modificación a **“EL PROTOCOLO”** que proponga alguna de **“LAS PARTES”**, deberá ser por escrito y aceptada por el PATROCINADOR en el entendido de que por parte de **“LA CRO”**, en este supuesto, deberá intervenir un miembro designado y autorizado por su Director Médico para intervenir en estos efectos.

**TERCERA. MONTO DE LA APORTACIÓN:** **“LA CRO”** 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. El Instituto considera que los pagos bajo este acuerdo son fondos externos, ya que son pagados por la CRO y no forman parte de los activos existentes del Instituto. El Instituto podrá utilizar este calendario de pagos para cualquier obligación gubernamental y de declaración de impuestos.

any and all national and international laws regulations and guidelines, including in particular, but without limitation, Good Clinical Practices (**“GCP”**) and the Guidelines of the International Conference on Harmonisation (ICH) on Good Clinical Research Practice and what is set out in the General Health Law on Clinical Research and all current legislation from National and International Bodies that apply to **“THE PROTOCOL.”**

Institute, Investigator and Study staff acknowledge that CRO and Sponsor, and their respective affiliates, need to adhere to the provisions of (i) the Bribery Act 2010 of the United Kingdom (Bribery Act); (ii) the Foreign Corrupt Practices Act 1977 of the United States of America (FCPA) and (iii) any other applicable anti-corruption legislation.

Any amendment to **“THE PROTOCOL”** that is proposed by either of **“THE PARTIES”** must be made in writing and accepted by the SPONSOR, in the understanding that, in this case, a member appointed by the Chief Executive to act in these situations on behalf of the **“THE CRO”** will have to be involved.

**THIRD. AMOUNT OF THE FEE:** **“THE CRO”** will give **“THE INSTITUTO”** the resources to conduct **“THE PROTOCOL”** in accordance with the amounts and within the deadlines established for the use of resources agreed in **Anexo C**, which forms an integral part of this Agreement. The Institute considers the payments under this agreement to be external funds since they are paid by the CRO and not part of the Institute’s existing assets. The Institute shall be able to use this payment schedule for any governmental and tax reporting obligations. These resources

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 "LA CRO" entregue a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO".

Dicho monto se empleara en los siguientes rubros:

- 1) Gastos indirectos: 0% hasta el 30%. 0 %
- 2) Porcentaje a favor de "EL INSTITUTO": 20 %.
- 3) Gastos de carácter urgente: 0 %.
- 4)Gastos de operación: 0 %
- 5)Adquisiciones de insumos y equipos: 0 %
- 6)Gastos de inversión: 0 %
- 7)Apoyos económicos al personal participante en el estudio: 0 %
- 8)Contratación de colaboradores: 0 %

Las aportaciones se realizarán de acuerdo con las disposiciones del Presupuesto y el Cronograma de Aportaciones descrito en el **Anexo C** ("Presupuesto y Cronograma de Aportaciones"), donde la última aportación se realizará después de que "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" hayan cumplido con todas las obligaciones descritas en el presente, y "LA CRO" haya recibido todas las formas de reporte de caso ("CRF") y, si "LA CRO" lo solicitara, en resto de la Información

are considered to be external funds and not the Institute's Assets, so they are not subject to taxation and therefore not a basis for the payment of Value Added Tax, pursuant to Article 15, section IV of the Value Added Tax Law. Therefore, this Agreement will serve as a receipt in the broadest legal sense corresponding to all the resources that "THE CRO" might give "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL."

This amount will be used in the following areas:

- 1) Indirect costs: 0% up to 30%. 0 %
- 2) Percentage for "THE INSTITUTE": 20 %.
- 3) Urgent costs: 0 %
- 4) Operating costs: 0 %
- 5) Procurement of supplies and equipment: 0 %
- 6) Investment costs: 0 %
- 7) Financial support for staff participating in the Study: 0 %
- 8)Contracting of team members: 0 %

In consideration for the proper performance of the Study by the INSTITUTE and the INVESTIGATOR, compensations shall be made in accordance with the provisions of the Budget and Compensation Schedule set forth in **Exhibit C** ("Budget and Compensation Schedule"), with the last compensation being made after the "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" complete all obligations hereunder, and "THE CRO" has received all completed case report forms



Confidencial. Las partes aceptan que el Anexo C es parte del presente Convenio. Las partes aceptan que el beneficiario designado en el anexo C es el beneficiario adecuado para el presente Convenio y que las aportaciones descritas en el presente sólo se le realizarán al beneficiario mencionado en él.

("CRFs") and, if "THE CRO" requests, all other Confidential Information. The parties agree that Exhibit C is part of this Agreement. The parties agree that the payee designated on Exhibit C is the proper payee for this Agreement, and that compensations under this Agreement will be made only to the payee mentioned on it.

<b>NOMBRE DEL BENEFICIARIO:</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
<b>DOMICILIO DEL BENEFICIARIO:</b>	Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Ciudad de México, C.P. 14080, México
<b>RFC</b>	INC710101 RH7
<b>NOMBRE DEL BANCO</b>	HSBC MEXICO, S.A.
<b>DOMICILIO DE LA SUCURSAL DEL BANCO</b>	Calz. de Tlalpan No. 3604, San Lorenzo Huipulco , Ciudad de México, C.P. 14730, México
<b>NÚMERO DE CUENTA</b>	07002534659

<b>PAYEE NAME:</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
<b>PAYEE ADDRESS:</b>	Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Ciudad de México, C.P. 14080, México
<b>TAX ID NUMBER</b>	INC710101 RH7
<b>BANK NAME</b>	HSBC MEXICO, S.A.
<b>BANK BRANCH ADDRESS</b>	Calz. de Tlalpan No. 3604, San Lorenzo Huipulco , Ciudad de México, C.P. 14730, México
<b>BANK ACCOUNT NUMBER</b>	129031085

<b>NÚMERO DE CUENTA CLABE</b>	021 180 07002534659 7
<b>SUCURSAL BANCARIA</b>	29
<b>Código SWIFT</b>	BIMEMXMM
<b>Dirección de email del beneficiario</b>	<u>lizet.oream@incmnsz.mx</u> <u>enriquecossmd@gmail.com</u>

<b>CLABE NUMBER</b>	021 180 07002534659 7
<b>BANK BRANCH NUMBER</b>	29
<b>SWIFT Code</b>	BIMEMXMM
<b>Payee email address</b>	<u>lizet.oream@incmnsz.mx</u> <u>enriquecossmd@gmail.com</u>

Todas las aportaciones para **“EL ESTUDIO CLÍNICO”** de conformidad con el presupuesto anexo las cubrirá **“LA CRO”** a través de transferencia.

**“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** tendrán treinta (30) días a partir de la recepción de la última aportación para presentar quejas referentes a cualquier discrepancia en las aportaciones durante el transcurso del **“ESTUDIO CLÍNICO”**. Los temas en disputa se pagarán con base en la resolución mutua de la misma.

**EL INVESTIGADOR”** y **“EL INSTITUTO”** declaran y garantizan que ni ellos ni ninguna persona física o moral que actúe en su representación, ni ningún beneficiario del presente Convenio, le ofrecerá ni le pagará, directa o indirectamente, ni autorizará un ofrecimiento o aportación monetaria o con cualquier objeto de valor a ningún Funcionario Público (definido a continuación) ni a ninguna entidad, con el conocimiento o la intención de que la aportación, promesa o regalo, en su totalidad o parcialmente, se realizará a fin de influir en un

All compensations for **“THE STUDY”** in accordance with the attached budget will be paid by **“THE CRO”** by wire transfer.

**“THE INSTITUTE”** and **“THE INVESTIGATOR”** will have thirty (30) days from the receipt of final compensation to dispute any compensation discrepancies during the course of **“THE STUDY”**. Matters in dispute shall be payable upon mutual resolution of such dispute.

**THE INVESTIGATOR”** and **“THE INSTITUTE”** represent and warrant that neither they nor any individual or entity acting on their behalf, nor any payee under this Agreement, will, directly or indirectly, offer or pay, or authorize an offer or compensation of, any money or anything of value to any Public Official (defined below) or public entity, with the knowledge or intent that the compensation, promise or gift, in whole or in part, will be made in order to influence an official act or decision that will assist **“THE CRO”**, **“SPONSOR”** or the “in

acto o decisión oficial para ayudar a **“LA CRO”**, **“PATROCINADOR”** en el aseguramiento de una ventaja impropia o en la obtención o retención de un negocio o en el dirigir un negocio hacia cualquier persona o entidad.

**“EL INVESTIGADOR”** y **“EL INSTITUTO”** notificarán a **“LA CRO”** por escrito en caso de que **“EL INVESTIGADOR”** o cualquier persona o entidad que actúe en representación de **“EL INVESTIGADOR”** y **“EL INSTITUTO”** se vuelva Funcionario Público con capacidad para influir en un acto oficial durante el término del presente Convenio.

Además de otros derechos y recursos incluidos en el presente Convenio o conforme a la ley, **“LA CRO”** podrá rescindir este instrumento si **“EL INVESTIGADOR”** y **“EL INSTITUTO”** violan cualquiera de las declaraciones o garantías contenidas en esta sección o si **“LA CRO”** o el **“PATROCINADOR”** llegan a tener conocimiento de que **“EL INVESTIGADOR”** y **“EL INSTITUTO”** o cualquier persona física o moral que actúe en su representación le han ofrecido o le han entregado aportaciones indebidas a Funcionarios Públicos.

Para efectos del presente Convenio, **“Funcionario Público”** significa cualquier funcionario o empleado de un gobierno, una organización internacional pública o cualquier departamento o agencia de los mismos, o cualquier persona con una función pública, incluyendo, dentro de una agencia o compañía pública; y cualquier partido político o funcionario de partido, o cualquier candidato para un cargo público.

securing an improper advantage or in obtaining or retaining business or in directing business to any person or entity.

**“THE INVESTIGATOR”** and **“THE INSTITUTE”** will notify **“THE CRO”** in writing if **“THE INVESTIGATOR”** or any person or entity acting on **“THE INVESTIGATOR”** and **“THE INSTITUTE’S”** behalf becomes a Public Official with the ability to influence an official act during the term of this Agreement.

In addition to other rights or remedies under this Agreement or at law, **“THE CRO”** may terminate this Agreement if **“THE INVESTIGATOR”** and **“THE INSTITUTE”** breaches any of the representations or warranties contained in this section or if **“THE CRO”** or **“SPONSOR”** learns that improper compensations are being or have been made to Public Officials by **“THE INVESTIGATOR”** and **“THE INSTITUTE”** or any individual or entity acting or its behalf.

For the purposes of this Agreement, **“Public Official”** means any officer or employee of a government, a public international organization or any department or agency thereof, or any person acting in an official capacity, including, for a public agency or enterprise; and any political party or party official, or any candidate for public office.

**CUARTA. VIGENCIA: “EL INSTITUTO” conviene con “LA CRO”** que Este Acuerdo entrará en vigor en la fecha en que se firmó el pasado por las partes (la "Fecha Efectiva") y continuará hasta la finalización o hasta su terminación.

**QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE “LA CRO” y DEL PATROCINADOR:**

1. “LA CRO” 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.

1.1 EL INSTITUTO reserva el derecho de aplicar lo establecido en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, esto de conformidad con el numeral 4 inciso i) de los Lineamientos para la Administración de Recursos de terceros destinados a financiar proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuación que se hará sin fines de lucro y únicamente atendiendo al beneficio social que su desarrollo implique; siempre en apego a las Leyes y normas aplicables, entre ellas las relacionadas a Propiedad Industrial e Intelectual.

1.2 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 41 fracción IX de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.

1.3 Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, **EL RESPONSABLE DEL**

**FOURTH. VALIDITY: “THE INSTITUTE” agrees with “THE CRO”** that this Agreement will become effective on the date on which it is last signed by the parties (the “Effective Date”) and shall continue until completion or until terminated.

**FIVETH. “THE CRO” OBLIGATIONS AND SPONSOR:**

1. “THE CRO” will provide “THE INSTITUTE,” in accordance with the amounts and deadlines agreed to, with the sufficient resources to conduct and conclude the respective study, in order that “THE PROTOCOL” not be discontinued.

1.1 THE INSTITUTE reserves the right to apply the provisions of article 39 of the Law of the National Institutes of Health, in accordance with Paragraph 4, subsection i) of the Guidelines for the Administration of Resources of third parties destined to finance research projects in the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán, a continuation that will be made without profit and only attending to the social benefit that its Development implies; Always in accordance with the applicable laws and regulations, including those related to Industrial and Intellectual Property.

1.2 When “THE RESEARCH PROJECT STUDY” continues to be conducted at a National Health Institute other than the one that was originally intended, the resources will be transferred to the National Health Institute that takes on the research project, under the terms and conditions of Article 41 section IX of the National Health Institutes Law.

1.3 When research projects studies are conducted and are funded with resources

**PROYECTO** y **“LA CRO”** de los recursos, se regirán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México.

2). Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán, mediante cheque o transferencia electrónica por horas efectivas empleadas en el proyecto **TRIMESTRALMENTE** (ENERO, ABRIL, JULIO, OCTUBRE), para lo cual se contratarán colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales por honorarios asimilados a salarios, debiendo establecerse en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.

3). Reconocer que los bienes adquiridos por **“EL INSTITUTO”** con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio de **“EL INSTITUTO”**, mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.

4). En el caso de que el término de **“EL PROTOCOLO”**, exista algún remanente, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento, donde se realizó la investigación.

**SIXTA. 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

provided by third parties, **THE PROJECT SUPERVISOR”THE INVESTIGATOR”** and **“THE CRO”** of the resources will be regulated by what is set out in legislation and the legal provisions in force on copyright and intellectual property in effect in Mexico.

2). Any temporary financial support for research support staff will be paid on **QUARTERLY** (JANUARY, APRIL, JULY, OCTOBER) by check or electronic transfer according to the actual hours spent on the project, for which team members will be contracted, and will be paid under the tax regime of fees treated as salary for tax purposes. It is mandatory to establish within the respective Agreement the objective to be carried out, as well as the reports that must be submitted in order to comply with the latter.

3). To acknowledge that the goods acquired by **“THE INSTITUTE”** with third-party resources will be part of **“THE INSTITUTE’S”** assets, which must be duly recorded in inventories and stored according to current legislation.

4). In the event that at the end of **“THE PROTOCOL”** there should be any amount remaining, this will be added to the fund to support the Department where the research was conducted.

**SIXTH. THE INSTITUTE’S OBLIGATIONS:** **“THE INSTITUTE”** undertakes to ensure that studies and educational activities related to **“THE PROTOCOL”** that are funded by third-party resources will be subject to the following:

a). They must be authorized by the Chief Executive of **“THE INSTITUTE,”** following the favorable opinions of the

Internas de Investigación que correspondan.

b). “**EL INSTITUTO**”, a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, dos veces al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo de los Estudios, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del proyecto, centro de adscripción, investigadores participantes, línea de investigación, fecha programada de inicio y término, financiamiento interno y externo, avance al primero y segundo semestre, objetivos, detalles del avance en el período de informe y observaciones.

c). La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada de los Estudios del Instituto, a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que reciba el funcionario de esta Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.

d). El desarrollo de los Estudios, será evaluado por el Comité Interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados a la investigación y/o por la Comisión Interna de Investigación en cualquier tiempo y el Director General de “**EL INSTITUTO**” informará de los resultados a la Junta de Gobierno.

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

f) Se deberá realizar en estricto apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas Oficiales Mexicanas y demás disposiciones aplicables.

En materia de investigación biomédica, “**EL INSTITUTO**” se sujetará a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en

relevant Internal Research Commissions.

b). “**THE INSTITUTE**,” via its Chief Executive, will inform the Governing Body, twice a year, via the institutional portfolio, regarding the progress status of the studies during the period agreed upon. The report must include the title of the project, the recruitment site, participating investigators, line of research, planned start and end dates, internal and external funding, the progress by the first and second half-year, objectives, details of the progress during the reporting period and observations.

c). The Coordinating Commission for the National Health Institutes and High Specialty Hospitals will be considered informed about the Institute’s studies via the Governing Body’s portfolio that the officer of this Office should receive, in his/her capacity as Secretary of the same.

d). The conducting of the studies will be assessed by the Internal Committee in charge of supervising the use of the resources intended for the trial and/or by the Internal Research Commission at any time and the Chief Executive of “**THE INSTITUTE**” will give notice of the results to the Governing Body.

e). The health research will be conducted in accordance with the following general guidelines:

f) It should be done in strict compliance with the General Health Law, the General Health Law Regulations on Health Research, Official Mexican Standards, and any other applicable provisions.

On matters of biomedical research, “**THE INSTITUTE**” will be subject to the World Medical Association’s Declaration of

cuanto a los Principios éticos para las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª 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; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

f). Los investigadores podrán presentar los proyectos de investigación ante las Comisiones descritas en el inciso a) del presente numeral en cualquier tiempo, para efectos de que rindan el dictamen respectivo.

### **SÉPTIMA. INVENCIONES**

Se acuerda expresamente que ninguna parte transfiere por la operación de este Acuerdo a ninguna de las otras partes ningún derecho o licencia sobre patentes, derechos de autor u otro derecho de propiedad que pertenezca a la fecha de inicio del Acuerdo o que surja fuera de la investigación realizada bajo este acuerdo.

El Instituto e Investigador reconocen que la idea para el Estudio fue concebida y desarrollada por el Patrocinador o un afiliado del Patrocinador y que la CRO o el Patrocinador se acercó al Investigador para realizar el Estudio. El Investigador y el Instituto reconocen que el Patrocinador tendrá derecho exclusivo a todas y

Helsinki regarding Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, held in Helsinki, Finland in June 1964, and amended by the 29th World Medical Assembly, held in Tokyo, Japan in October 1975, the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, the 41st World Medical Assembly held in Hong Kong in September 1989, the 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996, and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Classification Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA), Washington, 2002; Classification Note added by the General WMA Assembly, Tokyo, 2004; 59th General Assembly, Seoul, South Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

f). The investigators may submit the studies to the Commissions listed in paragraph a) of this clause at any time, so that the respective opinion can be issued.

### **SEVEN. INVENTIONS**

It is expressly agreed that no party transfers by operation of this Agreement to any of the other parties any right in or license to any patents, copyrights, or other proprietary right owned as of the commencement date of the Agreement or arising outside of the research conducted under this Agreement.

Institute and Investigator each acknowledge that the idea for the Study was conceived and developed by Sponsor or an affiliate of Sponsor and that CRO or Sponsor approached Investigator to perform the Study. Investigator and Institute each further acknowledge that Sponsor shall own the

cada una de las invenciones o descubrimientos, patentables o no, concebidos y reducidos a la práctica durante y durante el curso del Estudio por el Instituto o el Investigador, cualquier sub-investigador y / o cualquiera de sus respectivos empleados, agentes o personal que participen en la realización del Estudio o que utilicen Información Confidencial. El Instituto y el Investigador deberán notificar sin demora al Patrocinador o la CRO por escrito de cualquier invención o descubrimiento y cooperarán plenamente con el Patrocinador y la CRO para otorgar derechos al Patrocinador y obtener patentes u otras protecciones legales sobre el mismo.

**OCTAVA. DEL PROTOCOLO:** “EL INSTITUTO” conviene previamente con “LA CRO”, que los procedimientos establecidos en “EL PROTOCOLO”, serán conducidos y se adjuntan 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.

**NOVENA. 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 Harmonización (ICH)” de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.

exclusive right to any and all inventions or discoveries, whether patentable or not, which are conceived and reduced to practice during and in the course of the performance of the Study by Institute or Investigator, any sub-investigator and/or any of their respective employees, agents, or personnel participating in the conduct of the Study or which use Confidential Information. Institute and Investigator shall promptly notify Sponsor or CRO in writing of any such invention or discovery and shall fully cooperate with Sponsor and CRO to vest rights therein in Sponsor and to obtain patents or other legal protections thereon.

**EIGHTH. REGARDING THE PROTOCOL:** “THE INSTITUTE” agrees beforehand with “THE CRO” that the procedures established in “THE PROTOCOL” will be conducted, are attached to this Consensus Agreement as **Annex C**, which will then form an integral part of this Agreement.

“THE PARTIES” agree that in the event that any difference or dispute should arise between the Protocol and this Agreement, what is set out in the Agreement will prevail.

**NINTH. REGARDING THE RESEARCH COMMITTEE:** “THE INSTITUTE” undertakes that during the conducting of “THE PROTOCOL,” it will be subject to monitoring by the relevant Research Committee or Committees, which operate in accordance with the Guidelines of the “International Conference on Harmonisation (ICH)” of Good Clinical Research Practice and what is set out in the General Health Law on Clinical Research. Research Committee approval must be obtained prior to starting the Study.



**DECIMA. CONSENTIMIENTO DE LOS INVESTIGADORES.** El Investigador será responsable de obtener la aprobación por escrito de la CRO, el Patrocinador y el Comité de Investigación de la forma de consentimiento informado firmado de los Participantes, y cualquier reclutamiento u otros materiales del Participante antes de inscribirse en el Estudio. Antes de inscribir a cualquier PARTICIPANTE o 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 reclutamiento en el Estudio está limitado a un número específico de PARTICIPANTES y puede ser suspendido o terminado en cualquier momento por cualquier motivo por "EL PATROCINADOR"

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con "EL PARTICIPANTE" es obtener su consentimiento informado, de acuerdo a la ley aplicable.

**DÉCIMA PRIMERA. 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

**TENTH. CONSENT OF THE INVESTIGATORS.** The Investigator shall be responsible for obtaining the written approval of CRO, Sponsor and the Research Committee of the form of informed consent signed by Participants, and any recruitment or other Participant-facing materials, before enrolling in the Study. Before enrolling any PARTICIPANT or commencing any specific procedure of the Protocol, the Investigator or person designated by "THE INSTITUTE" must obtain written consent from "THE PARTICIPANT." This obligation also extends to any subjects who do not happen to be eligible after the screening process. Recruitment into the Study is limited to a specified number of PARTICIPANTS and may be suspended or terminated at any time for any reason by "THE SPONSOR."

The research method that should be used with "THE PARTICIPANT" is to obtain their informed consent, in accordance with applicable law.

**ELEVENTH. COMPENSATION FOR DAMAGES CAUSED BY THE MEDICINAL PRODUCT:** "THE SPONSOR" agrees with "THE INSTITUTE" to undertake to assume responsibility for any costs arising from medical care required by "THE PARTICIPANTS", as well as providing compensation to those included in "THE PROTOCOLO" in the event that they suffer any damages from the medicinal products they have been given in accordance with "THE PROTOCOLO," as long as the damages are caused directly by the medicinal product and/or "THE PROTOCOLO'S" procedures, provided that the damages have not been caused by a breach of "THE

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 Estudio, los gastos que se generen por otras causas ajenas, deberán ser cubiertos directamente por "LOS PARTICIPANTES" del Estudio.

**DÉCIMA SEGUNDA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS:** "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO" que proporcionará los fármacos, materiales y equipos necesarios para "EL PROTOCOLO", en los términos establecidos por éste.

Todo medicamento y material suministrado por "EL PATROCINADOR" a "EL INSTITUTO" para realizar "EL PROTOCOLO" no podrá ser utilizado para ningún otro fin.

Todos los medicamentos y materiales suministrados por EL PATROCINADOR al INSTITUTO serán propiedad del PATROCINADOR

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".

"PROTOCOL" guidelines or a failure by "THE PARTICIPANT" to comply with the instructions given to them by the investigators; similarly, no compensation will be given to the participants for loss of financial income, loss of time or inconvenience to them.

If the damages or injuries that should occur are not a direct result of the medicinal product and/or procedure of the Study or Protocol, any costs that are incurred by unrelated causes must be directly covered by "THE PARTICIPANTS" of the Study or Protocol.

**TWELFTH. MEDICINAL PRODUCTS AND SUPPLIES:** "THE SPONSOR" agrees with "THE INSTITUTE" that it will provide the drugs, materials and equipment that are necessary for "THE PROTOCOL" under the terms established therein.

All medicinal products and material supplied by "THE SPONSOR" to "THE INSTITUTE" in order to conduct "THE PROTOCOL" cannot be used for any other purpose.

All the medicinal products and material supplied by THE SPONSOR to THE INSTITUTE shall be owned by THE SPONSOR.

The medicinal product and material supplied by "THE SPONSOR" should be stored by "THE INSTITUTE" in a dry, safe location and under guard.

It will be the responsibility of "THE INVESTIGATOR" to keep an account of the medicinal product received by "THE SPONSOR" to be given to "THE PARTICIPANTS."

**DECIMO TERCERA. CUSTODIA Y ALMACENAMIENTO DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS DE FUENTE:** "EL INSTITUTO" conviene con "LA CRO" comprometerse a salvaguardar los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como documentos esenciales y fuente de todos los Participantes en "EL PROTOCOLO" incluyendo los archivos clínicos, durante la conducción del protocolo, tras la conclusión de "EL PROTOCOLO".

Todos los registros del estudio deben ser retenidos durante la investigación y a lo largo de:

- (i) quince (15) años después de finalizar el estudio;
- (ii) dos (2) años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región ICH y hasta que no haya solicitudes de comercialización pendientes o previstas en una región ICH; o
- (iii) han transcurrido dos (2) años desde la discontinuación formal del desarrollo clínico del fármaco del estudio

Ni el Instituto ni el Investigador eliminarán del Sitio o destruirán los Documentos del Estudio sin el previo consentimiento por escrito del Patrocinador.

**DÉCIMA CUARTA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:** Al concluir el Estudio, "EL PATROCINADOR" proporcionará a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" la autorización para publicar los resultados de "EL PROTOCOLO" solamente de acuerdo con los requerimientos de esta sección.

**THIRTEENTH. CUSTODY AND STORAGE OF ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS:** "THE INSTITUTE" agrees that "THE CRO" that it undertakes to safeguard the documents cataloged by national and international legislation as essential and source documents from all Participants in "THE PROTOCOL," including the clinical files, during the protocol conduction , following the conclusion of "THE PROTOCOL."

All Study records must be retained during the investigation and for the longer of:

- (i) fifteen (15) years after completion or termination of the Study;
- (ii) two (2) years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region; or
- (iii) two (2) years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the study drug

Neither Institute nor Investigator will remove from the Site or destroy any Study Records without the prior written consent of Sponsor.

**FOURTEENTH. PUBLICATION OF RESULTS:** Upon conclusion of the Study or Protocol, "THE SPONSOR" will give "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" the authorization to publish the results of "THE PROTOCOL," only in accordance with the requirements of this Section.

(A) Si el Estudio se está realizando como parte de un ensayo clínico multicéntrico, la primera publicación de los resultados del Estudio será en forma de una publicación multicéntrica creada por los investigadores en este Estudio. Sin embargo, en el caso de que una publicación multicéntrica no se presente dentro de los veinticuatro (24) meses siguientes a la conclusión o terminación del Estudio en todos los sitios, el Instituto y el **INVESTIGADOR** podrán publicar los resultados del Estudio del **INSTITUTO** de conformidad con esta Sección 11.

(B) **EL INVESTIGADOR y EL INSTITUTO** proporcionarán al Patrocinador una copia de cualquier publicación o presentación propuesta para su revisión y comentario al menos sesenta (60) días antes de dicha presentación o presentación para publicación. A la expiración de tal período de sesenta (60) días, **EL INVESTIGADOR y EL INSTITUTO** podrán proceder con la presentación o consideración para publicación a menos que **EL PATROCINADOR** haya notificado por escrito al **INVESTIGADOR** y al **INSTITUTO** que dicha publicación y / O presentación revela Información Confidencial. **EL INVESTIGADOR y EL INSTITUTO** por este medio acuerdan hacer cualquier cambio o supresión antes de la publicación necesaria para prevenir la divulgación de Información Confidencial. Además, a solicitud del **PATROCINADOR, EL INVESTIGADOR y EL INSTITUTO** retrasarán la publicación o presentación un período adicional de sesenta (60) días para permitir que el **PATROCINADOR** tome las acciones necesarias para proteger sus intereses de propiedad intelectual.

(C) **EL INVESTIGADOR y EL INSTITUTO** mantendrán confidencial la publicación propuesta durante los periodos de revisión descritos en este documento y tendrán en cuenta

(a) If the Study is being conducted as part of a multi-center clinical trial, the first publication of the results of the Study shall be in the form of a multi-center publication authored by investigators in this Study. However, in the event a multi-center publication is not forthcoming within twenty-four (24) months following completion or termination of the Study at all sites, Institute and **THE INVESTIGATOR** may publish **THE INSTITUTE'S** Study results in accordance with this Section 11.

(B) **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE** will provide Sponsor with a copy of any proposed publication or presentation for review and comment at least sixty (60) days prior to such presentation or submission for publication. At the expiration of such sixty (60) day period, **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE** may proceed with the presentation or submission for publication unless **THE SPONSOR** has notified **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE** in writing that such proposed publication and/or presentation discloses Confidential Information. **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE** hereby agree to make any changes or deletions prior to publication necessary to prevent disclosure of Confidential Information. Further, upon the request of **THE SPONSOR**, **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE** will delay publication or presentation an additional sixty (60) days to permit **THE SPONSOR** to take necessary actions to protect its intellectual property interests.

(C) **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE** will keep the proposed publication confidential during the review periods described herein and will give due consideration to all comments provided by **THE SPONSOR**.

todos los comentarios proporcionados por **EL PATROCINADOR**.

(D) **EL PATROCINADOR** tendrá derecho a publicar cualquier dato e información del Estudio sin el consentimiento del **INVESTIGADOR** y **EL INSTITUTO**.

(E) **EL INVESTIGADOR** y **EL INSTITUTO**, sin ninguna compensación adicional, acuerdan ayudar al **PATROCINADOR** en la obtención de reimpresiones de cualquier publicación del Investigador resultante del Estudio.

**DÉCIMA QUINTA. 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 Estudio, 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.

"**AL PATROCINADOR**" y / o a "**LA CRO**", o sus representantes, se les autorizará para realizar visitas de monitoreo o inspecciones durante el Estudio. "**EL PATROCINADOR**" y / o "**LA CRO**", o sus representantes, así como las autoridades reguladoras nacionales y extranjeras, deberán ser autorizados inspeccionar las instalaciones, procedimientos y

(D) **THE SPONSOR** shall have the right to publish any data and information from the Study without the consent of **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE**.

(E) **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE**, without any additional compensation, agrees to assist **THE SPONSOR** in obtaining reprints of any Investigator publication(s) resulting from the Study.

**FIFTEENTH. MONITORING, ASSURANCE AND QUALITY ASSURANCE AUDITS:** "THE **SPONSOR**" agrees with "THE **INSTITUTE**" that under its responsibility it will appoint qualified staff, who will be responsible for the monitoring and quality assurance of the Study or Protocol. For this purpose, "THE **INSTITUTE**" and "THE **INVESTIGATOR**" will give them access to all information resulting from "THE **PROTOCOL**," including all the documents that were the basis for the original source of the information, such as medical records, images, laboratory reports, etc.

"**THE PARTICIPANTS**" in "THE **PROTOCOL**" will be informed that their data may be reviewed at any time by the staff appointed by "THE **SPONSOR**," as well as the competent authorities, both national as well as international.

"**THE SPONSOR**" and/or "**THE CRO**," or their representatives, must be permitted to conduct monitoring visits or inspections during the Study. "**THE SPONSOR**" and/or "**THE CRO**," or their representatives, as well as the national and foreign regulatory authorities, must be permitted to inspect the "**THE INSTITUTE'S**" or "**THE**

registros del "INSTITUTO" o "EL INVESTIGADOR" relacionados con el estudio, en cualquier momento durante y después del estudio. "EL INSTITUTO" y / o "EL INVESTIGADOR" notificarán a "EL PATROCINADOR" y a "LA CRO" de cualquier inspección regulatoria y proveerán copias de las comunicaciones asociadas con las autoridades reguladoras.

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

**DÉCIMA SEXTA. 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".

**DÉCIMA SEPTIMA. 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.

**INVESTIGATOR'S** facilities, procedures and records that relate to the Study, at any time both during and after the Study. "THE INSTITUTE" and/or "THE INVESTIGATOR'S" will notify "THE SPONSOR" and "THE CRO," of any regulatory inspections and provide copies of associated communications with regulatory authorities.

The anonymity of "**THE PARTICIPANTS**" in "**THE PROTOCOL**" will be respected in accordance with ethics standards and the applicable legislation.

**SIXTEENTH. GENERATION AND TRANSMISSION OF CLINICAL DATA:** "THE PARTIES" agree that "THE INVESTIGATOR" must record and document all the information that is entered into the case report form in the medical file, except for any that the "THE SPONSOR" indicates in writing and that is in the documentation plan for "THE PROTOCOL." The information transcribed into the case report form should be sent to the data collection center within the times set out by "THE SPONSOR."

**SEVENTEENTH. CORRECTION OF THE CLINICAL DATA:** "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" that in the event there are any omissions, errors or ambiguity in the clinical data sent, "THE SPONSOR" will send a report of the data that requires reassessment or correction to "THE INVESTIGATOR." "THE INVESTIGATOR" will attend to and provide a response to this report within the times stipulated by the Sponsor.

**DÉCIMA OCTAVA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS: “EL INSTITUTO” y “EL INVESTIGADOR”** deberán reportar los eventos que de acuerdo a las Guías de la “International Conference of Harmonization (ICH)” y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a **“EL PROTOCOLO”**, se consideren como eventos adversos, a partir del inicio y durante el desarrollo del Estudio. 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.

**DÉCIMA NOVENA. RESPONSABILIDAD LABORAL: “EL INVESTIGADOR” conviene con “EL PATROCINADOR”** que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que **“EL INVESTIGADOR”** y **“EL INSTITUTO”** y el staff del Estudio actúan como contratistas independientes de **“LA CRO”** y no son considerados empleados o agentes de **“LA CRO”** o **“EL PATROCINADOR”** y 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. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE “EL**

**EIGHTEENTH. REPORT OF SERIOUS ADVERSE EVENTS: “THE INSTITUTE” and “THE INVESTIGATOR”** must report any events that in accordance with the Guidelines of the “International Conference of Harmonisation (ICH)” and Good Clinical Practice, as well as **“THE PROTOCOL,”** are considered to be adverse events, from the start and during the execution of the Study or Protocol. The report of these adverse events must be made within a period of no more than twenty-four (24) hours after the **“THE INVESTIGATOR”** and/or **“THE INSTITUTE”** have become aware of the event.

**NINETEENTH. EMPLOYER RESPONSIBILITY: “THE INVESTIGATOR” agrees with “THE SPONSOR”** that it will remain expressly understood, acknowledged and agreed that **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE** and Study staff are acting as independent contractors of **THE CRO** and **THE SPONSOR** and shall not be considered the employees or agents of **THE CRO** or **THE SPONSOR** and each of **“THE PARTIES”** of this Agreement are and will be responsible for any of their employees who participate in **“THE PROTOCOL”** and therefore, each of **“THE PARTIES”** independently are and will be responsible to their own staff for the payment of wages, services, contributions, severance payments or other contributions, and payment obligations to their respective employees as a result of any activities they should carry out in accordance with this Agreement.

**TWENTIETH. COMPENSATION CLAIMS FILED AS A RESULT OF DAMAGES CAUSED BY THE MEDICINAL PRODUCT AND/OR THE PROCEDURES OF “THE PROTOCOL”:**

**PROTOCOLO**": **"EL INSTITUTO"** Con independencia de lo establecido en la Cláusula Trigésima de este Convenio, conviene con **"EL PATROCINADOR"** en que se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a **"EL INSTITUTO"** y a **"EL INVESTIGADOR"** de cualquier acción, demanda y/o denuncia colectivamente (pérdida) alegando una lesión corporal que pudiera interponer en su contra cualquiera de los sujetos participantes en **"EL PROTOCOLO"**, siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de **"EL PROTOCOLO"**; como una reacción a las sustancias comparativas incluidas en **"EL PROTOCOLO"** o a una combinación de las sustancias utilizadas y aprobadas por **"EL PATROCINADOR"** conforme al Protocolo.

Si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en el **"EL PROTOCOLO"** y que el daño corporal haya sido causado por medidas terapéuticas o de diagnóstico requeridas por el protocolo como consecuencia de un efecto adverso inesperado, causado por el fármaco en estudio; por la combinación de sustancias o por procedimientos de diagnóstico previstos y acordados en **"EL PROTOCOLO"**.

En tal virtud, **"EL PATROCINADOR"** se obliga a cubrir los honorarios legales; honorarios de peritos médicos acostumbrados y razonables; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de los sujetos participantes en **"EL PROTOCOLO"**, que **"EL INSTITUTO"** tuviera que cubrir como consecuencia de dichas acciones siempre que.

(a) el **INSTITUTO e INVESTIGADOR** hayan cumplido con todas las leyes y reglamentos federales, estatales y locales aplicables

**"THE INSTITUTE,"** regardless of what is established in Clause Thirty of this Agreement, agrees with **"THE SPONSOR"** that **"THE SPONSOR"** undertakes to release **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** from any action, claim, or complaint, collectively ("loss") alleging a bodily injury that might be filed against them by any subject participating in **"THE PROTOCOL,"** provided that the bodily injury has been caused directly by the medicinal product and/or procedures in **"THE PROTOCOL,"** such as a reaction to the comparative substances included in **"THE PROTOCOL"** or a combination of the substances used and approved by **"THE SPONSOR"** in accordance with the Protocol.

If the damage is caused as a result of the diagnostic procedures carried out, in accordance with what is indicated in **"THE PROTOCOL,"** and the bodily damage has been caused by therapeutic or diagnostic measures that are required by the protocol, or as a result of an unexpected adverse effect caused by the investigational drug, by the combination of substances or by diagnostic procedures scheduled and agreed to within **"THE PROTOCOL."**

As such, **"THE SPONSOR"** undertakes to cover legal fees, and customary and reasonable medical fees, costs and other expenses that may be incurred in the defense of any actions and/or claims and/or demands that might be filed against them by any of the subjects participating in **"THE PROTOCOL,"** which **"THE INSTITUTE"** should have to cover as a result of these actions provided that.

(a) the **INSTITUTE and INVESTIGATOR** shall have complied with all applicable federal, state and local laws and



(incluyendo, sin limitación, obtener consentimientos informados y aprobaciones de la CE), el Protocolo y todas las recomendaciones proporcionadas por "EL PATROCINADOR" para el uso y Administración de cualquier (s) Medicamento (s) del Estudio;

(b) "EL PATROCINADOR" es notificado inmediatamente por escrito de cualquier demanda o demanda;

(c) el INSTITUTO e INVESTIGADOR cooperen plenamente en la investigación y defensa de cualquier demanda o demanda;

(d) "EL PATROCINADOR" se reserva el derecho de defender cualquier reclamación o demanda de cualquier manera que considere apropiada, incluyendo el derecho de retener al abogado de su elección siempre que no se afecte a EL INSTITUTO; y

(e) "EL PATROCINADOR" tendrá el derecho exclusivo de resolver el reclamo; siempre que, sin embargo, "EL PATROCINADOR" no admita la falta en nombre del INSTITUTO Y INVESTIGADOR sin su "permiso previo por escrito.

Ni "EL PATROCINADOR", ni "EL INSTITUTO" serán responsables por los daños causados a LOS PARTICIPANTES en forma enunciativa más no limitativa, por los siguientes supuestos:

a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de "EL INVESTIGADOR" con los PARTICIPANTES de "EL PROTOCOLO".

regulations (including without limitation, obtaining informed consents, and EC approvals), the Protocol and all recommendations furnished by "THE SPONSOR" for the use and administration of any Study Drug(s);

(b) "THE SPONSOR" is promptly notified in writing of any such claim or suit;

(c) the INSTITUTE and INVESTIGATOR cooperate fully in the investigation and defense of any such claim or suit;

(d) "THE SPONSOR" retains the right to defend any claim or suit in any manner it deems appropriate, including the right to retain counsel of its choice always that THE INSTITUTE is not affected; and

(e) "THE SPONSOR" shall have the sole right to settle the claim; provided, however, that "THE SPONSOR" shall not admit fault on INSTITUTE AND INVESTIGATOR'S behalf without their advance written permission.

Neither "THE SPONSOR" nor "THE INSTITUTE" will be responsible for any damages caused to "THE PARTICIPANTS" including, but not limited to the following situations:

a) By intention, fault, negligence and/or medical malpractice by "THE INVESTIGATOR" with the "PARTICIPANTS" of "THE PROTOCOL."

(C) "EL INVESTIGADOR", "EL INSTITUTO" y "LA CRO" por este medio reconocen que el "PATROCINADOR" puede asignar a sí mismo o a un tercero la responsabilidad de cualquiera o todos los derechos y obligaciones del PATROCINADOR. Por escrito, a "EL INVESTIGADOR", "EL INSTITUTO" y "LA CRO".

**VIGÉSIMA CUARTA. CAUSAS DE TERMINACIÓN:** LA CRO puede terminar este convenio en cualquier tiempo y sin alguna razón "LAS PARTES" convienen que se podrá dar por terminado el presente Convenio por EL INVESTIGADOR o EL INSTITUTO en los siguientes supuestos:

- a). Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito.
- b). 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. Notificaciones escritas de inicio y término de cualquier caso de fuerza mayor deben ser provistas a las otras partes. En el caso de que "EL INVESTIGADOR"/"EL INSTITUTO" experimenten algún retraso significativo en la realización del Estudio, "LA CRO" tendrá el derecho de terminar este acuerdo de concertación con hasta diez (10) días antes previa notificación escrita del "INVESTIGADOR"/"EL INSTITUTO"
- c). Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.

INVESTIGATOR" or "THE INSTITUTE"; and

(c) "THE INVESTIGATOR," "THE INSTITUTE" and "THE CRO" hereby acknowledge that "THE SPONSOR" may assign to itself or a third party responsibility for any or all of "THE SPONSOR'S" rights and obligations hereunder by written notice to "THE INVESTIGATOR," "THE INSTITUTE" and "THE CRO."

**TWENTY FORTH. CAUSES FOR TERMINATION:**"THE CRO" may terminate this Agreement at any time for any reason. "THE PARTIES" agree that this Agreement may be terminated by "THE INVESTIGATOR," and/or "THE INSTITUTE" in the following cases:

- a). That "THE PARTIES" agree to this in writing
- b). Due to an unforeseen event or force majeure that impedes the performance of the purpose of this Agreement for a period of more than 6 (six) months, for which "THE PARTIES" may agree to extend the deadline where applicable, once the unforeseen event or force majeure has ended. Written notice of the start and stop of any such force majeure shall be provided to the other Party. In the event "THE INVESTIGATOR" and/or "THE INSTITUTE" experience a significant delay in performing the Study due to a force majeure event, "THE CRO" shall have the right to terminate this Consensus Agreement event upon ten (10) days prior written notice to "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE",
- c) If the purpose of the Agreement has been fulfilled prior to the expiry of this instrument.

d). 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 mediante simple notificación por escrito.

**VIGÉSIMA QUINTA. DAÑOS EMERGENTES**

**“LA CRO”** no será responsable frente a **“EL INVESTIGADOR”** O **“EL INSTITUTO”** o por lucro cesante, pérdida de oportunidades o daños emergentes. Del mismo modo, **“EL INVESTIGADOR”** O **“EL INSTITUTO”** tampoco serán responsables frente a **“LA CRO”** o **“AL PATROCINADOR”** por lucro cesante, pérdida de oportunidades o daños emergentes.

Esta Cláusula Vigésima cuarta “Daños Emergentes” continuará vigente tras la rescisión o vencimiento de este Contrato.

**VIGÉSIMA SEXTA. INHABILITACIÓN.**

**“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** declaran y garantizan que ni ellos, ni ninguno

d). In the event that one of **“THE PARTIES”** does not comply with an obligation resulting from this Agreement or any legal orders that are applicable, the Party that has complied must give notice in writing to the non-compliant party, to correct its omission within a period of less than **twenty (20) business days**, after having been notified, providing details of the facts and considerations that explain the alleged omission and the actions they will carry out to correct this breach.

If the non-compliant party should not clarify, rectify or correct its omissions within the prescribed period, then the other party may demand obligatory compliance or may terminate this Agreement without the need for a judicial statement and via simple written notification.

**TWENTY-FIFTH. CONSEQUENTIAL DAMAGES**

**“THE CRO”** shall not be responsible to the **“THE INVESTIGATOR”** or **“THE INSTITUTE”** for any lost profits, lost opportunities, or consequential damages, nor shall **“THE INVESTIGATOR”** or **“THE INSTITUTE”** be responsible to **“THE CRO”** or **“THE SPONSOR”** for any lost profits, lost opportunities, or consequential damages.

This Section Twenty-Four “Consequential Damages” shall survive termination or expiration of this Agreement.

**TWENTY SIXTH. DEBARMENT.**

**“THE INSTITUTE”** and **“THE INVESTIGATOR”** represent and warrant

de los empleados de la Institución o del Investigador, agentes u otras personas que lleven a cabo el Proyecto de Investigación en “EL INSTITUTO” bajo su dirección, han sido inhabilitados, descalificados o se les prohibió la realización de estudios clínicos o están siendo investigados por alguna autoridad regulatoria para su inhabilitación o para alguna acción regulatoria similar en algún país, y “EL INSTITUTO” y “EL INVESTIGADOR” notificarán a “LA CRO” de inmediato en caso de que dicha investigación, descalificación, inhabilitación o prohibición ocurra. La notificación de las obligaciones en este inciso sobrevivirán a la terminación de este Acuerdo por un período de un (1) año después de la fecha de terminación.

**VIGÉSIMA SÉPTIMA. DATOS PERSONALES**

Datos Personales de los Miembros del Equipo del Estudio.

Tanto antes como durante el transcurso del Estudio, se podrá requerir **AL INVESTIGADOR** y a sus equipos que proporcionen sus datos personales. Estos datos se encuentran enmarcados por la ley y las reglamentaciones referentes a la protección de datos personales.

Para **EL INVESTIGADOR**, estos datos personales podrán incluir nombres, información de contacto, experiencia laboral e idoneidad profesional, publicaciones, hoja de vida, formación académica e información relacionada con un posible conflicto de intereses por su Doble Carácter, y los pagos efectuados al/a los Beneficiario(s) con arreglo a este Contrato para los siguientes propósitos:

- (i) la realización de estudios de investigación;

that neither they, nor any of their employees, agents or other persons performing the Study under its direction at “**THE INSTITUTE**,” has been debarred, disqualified or banned from conducting clinical trials or is under investigation by any regulatory authority for debarment or any similar regulatory action in any country, and the “**THE INVESTIGATOR**” and “**THE INSTITUTE**” shall notify “**THE CRO**” immediately if any such investigation, disqualification, debarment, or ban occurs. The notification obligations of this subsection shall survive termination of this Agreement for a period of one (1) year after date of termination.

**TWENTY SEVENTH. PERSONAL DATA**

Study Team Member Personal Data.

Both prior to and during the course of the Study, “**THE INVESTIGATOR**” and his/her teams may be called upon to provide personal data. This data falls within the scope of the law and regulations relating to the protection of personal data.

For “**THE INVESTIGATOR**”, this personal data may include names, contact information, work experience and professional qualifications, publications, resumes, educational background and information related to potential Dual Capacity conflict of interest, and payments made to Payee(s) under this Agreement for the following purposes:

- (i) the conduct of research studies;

- (ii) verificación por agencias gubernamentales o regulatorias, el Patrocinador, “LA CRO” y sus agentes y empresas afiliadas;
- (iii) cumplimiento de los requisitos legales y regulatorios;
- (iv) publicación en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) u otros sitios web y bases de datos que sirvan a un propósito comparable de publicar información sobre estudios de investigación;
- (v) almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección de investigadores para futuros estudios clínicos; y
- (vi) cumplimiento de las leyes anticorrupción.

Los nombres de los miembros del personal del Estudio podrán ser procesados en la base de datos de contactos del estudio de “LA CRO” únicamente para propósitos relacionados con el estudio.

“EL INSTITUTO” y “EL INVESTIGADOR” aceptan la transferencia de sus datos personales al país de origen “del PATROCINADOR” o de “LA CRO” y a los EE. UU. Aunque no exista protección de los datos o no esté tan desarrollada en esos países como en el país de “LA INSTITUCIÓN” y “EL INVESTIGADOR”.

“EL INSTITUTO” acepta garantizar que su Personal del Estudio está consciente de que sus datos personales serán usados, procesados y almacenados para los propósitos indicados arriba y podrían ser transferidos a otros países y que aceptan dicho uso, procesamiento, almacenamiento y transferencia.

Controlador de Datos

- (ii) verification by governmental or regulatory agencies, “THE SPONSOR,” “THE CRO,” and their agents and affiliates;
- (iii) compliance with legal and regulatory requirements;
- (iv) publication on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) or other websites and databases that serve a comparable purpose to publicize information about research studies;
- (v) storage in databases to facilitate the selection of investigators for future clinical trials; and
- (vi) anti-corruption compliance.

Names of members of Study Staff may be processed in “THE CRO’S” study contacts database for study-related purposes only.

“THE INSTITUTE” and “THE INVESTIGATOR” consent to the transfer of their personal data to “THE SPONSOR’S” and “THE CRO’S” country of origin and to the U.S., even though data protection may not exist or be as developed in those countries as in “THE INSTITUTE” and “THE INVESTIGATOR’S” own country.

“THE INSTITUTE” agrees to ensure that its Study Staff and personnel are aware that their personal data will be used, processed and stored for above-stated purposes and may potentially be transferred to other countries and that they consent to such use, processing, storage and transfer.

Data Controller

**“EI PATROCINADOR”** será el controlador de datos en lo que respecta a los datos personales recopilados para este Estudio, salvo que **“LA CRO”** se ocupara de algún dato personal con arreglo a este Contrato en calidad de controlador de datos, en cuyo caso **“LA CRO”** será el controlador de dichos datos personales en la medida de tales actividades.

**“LA CRO”** podrá procesar los “datos personales”, según se definen en la legislación aplicable a la protección de datos, promulgada bajo la misma legislación nacional o bajo una equivalente/similar, (conjuntamente denominadas la “Legislación sobre Protección de Datos”), de **“EL INVESTIGADOR”** y del Personal del Estudio para fines relacionados con el estudio, y dicho procesamiento se llevará a cabo en su totalidad conforme a la Legislación sobre Protección de Datos.

Esta Sección “Datos Personales” deberá perdurar tras la terminación o expiración de este Contrato.

**VIGÉSIMA OCTAVA. LEY ANTISOBORNO Y ANTIFRAUDE.**

**“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** están de acuerdo en que el criterio que apliquen en lo que respecta al asesoramiento y cuidado de cada **PARTICIPANTE** del Estudio no se verá afectado por la retribución que reciban a partir de este Contrato, que dicha retribución no excede el valor justo de mercado de los servicios que prestan y que no están recibiendo pagos cuyo propósito sea inducirlos a adquirir o recetar algún fármaco, dispositivo o producto.

**“THE SPONSOR”** shall be the data controller for personal data collected for this Study except that, if **“THE CRO”** deals with any personal data under this Agreement in the manner of a data controller, **“THE CRO”** shall be the data controller of such personal data to the extent of such dealings.

**“THE CRO”** may process "personal data", as defined in the applicable data protection legislation enacted under the same or equivalent/similar national legislation (collectively "Data Protection Legislation"), of **“THE INVESTIGATOR”** and Study Staff for study-related purposes and all such processing will be carried out in accordance with the Data Protection Legislation.

This Section “Personal Data” shall survive termination or expiration of this Study Agreement.

**TWENTY EIGHTH. ANTI-KICKBACK AND ANTI FRAUD**

**“THE INSTITUTION”** and **“THE INVESTIGATOR”** agree that their judgment with respect to the advice and care of each **PARTICIPANT** will not be affected by the compensation they receive from this Agreement, that such compensation does not exceed the fair market value of the services they are providing, and that no payments are being provided to them for the purpose of inducing them to purchase or prescribe any drugs, devices or products.

**“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** convienen en que no le cobrarán a ningún **PARTICIPANTE** del Estudio, ni aseguradora o agencia gubernamental las visitas, servicios o gastos incurridos durante el Estudio por los cuales hayan recibido una compensación por parte de **“LA CRO”** o de **“EL PATROCINADOR”**, y que ni **“EL INSTITUTO”** ni **“EL INVESTIGADOR”** pagarán a otro médico por referir **PARTICIPANTES** al Estudio.

**VIGÉSIMA NOVENA. MEDIDAS CONTRA LA CORRUPCIÓN**

**“EL INSTITUTO y “EL INVESTIGADOR”** acuerdan que los honorarios a pagar en conformidad con este Contrato representan la retribución justa por los servicios que proporcionará **“EL INSTITUTO”**. **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** declaran y garantizan que los pagos o Bienes de Valor recibidos de acuerdo con este Contrato o en relación con el Estudio no influenciarán ninguna decisión que **EL INSTITUTO O EL INVESTIGADOR** o cualquiera de sus respectivos propietarios, directores, empleados, agentes, consultores o cualquier beneficiario con arreglo a este Contrato pudiera adoptar, como Funcionario de Gobierno o en otro carácter, para ayudar a **“EL PATROCINADOR”** o a **“LA CRO”** a lograr una ventaja impropia u obtener o retener un negocio.

Además, **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** declaran y garantizan que ni ellos ni ninguno de sus respectivos propietarios, directores, empleados, agentes o consultores, ni ningún beneficiario con arreglo a este Contrato, con el objeto de ayudar a **“EL PATROCINADOR”** o a **“LA CRO”** a lograr

**“THE INSTITUTION”** and **“THE INVESTIGATOR”** agree that they will not bill any **PARTICIPANT**, insurer, or governmental agency for any visits, services or expenses incurred during the Study for which they have received compensation from **“THE CRO”** or **“THE SPONSOR”**, and that neither **“THE INSTITUTE”** nor **“THE INVESTIGATOR”** will pay another physician to refer **PARTICIPANTS** to the Study.

**TWENTY-NINTH. ANTI-BRIBERY**

**“THE INSTITUTION”** and **“THE INVESTIGATOR”** agree that the fees to be paid pursuant to this Agreement represent fair compensation for the services to be provided by **“THE INVESTIGATOR”** and **“THE INSTITUTE.”** **“THE INVESTIGATOR”** and **“THE INSTITUTE.”** represent and warrant that payments or Items of Value received pursuant to this Agreement or in relation to the Study will not influence any decision that **“THE INVESTIGATOR,”** **“THE INSTITUTE”** or any of their respective owners, directors, employees, agents, consultants, or any payee under this Agreement may make, as a Government Official or otherwise, in order to assist **“THE SPONSOR”** or **“THE CRO”** to secure an improper advantage or obtain or retain business.

**“THE INSTITUTE”** and **“THE INVESTIGATOR”** further represent and warrant that neither they nor any of their respective owners, directors, employees, agents, or consultants, nor any payee under this Agreement, will, in order to assist **“THE**

una ventaja impropia u obtener o retener un negocio, ya sea de forma directa o indirecta, pagarán, ofrecerán o prometerán pagar, o entregarán Bienes de Valor a alguna persona o entidad con el propósito de (i) influenciar algún acto o decisión, (ii) inducir a dicha persona o entidad a realizar u omitir la realización de algún acto en violación de su deber legal; (iii) asegurar una ventaja impropia; o (iv) inducir a dicha persona o entidad a usar su influencia con el gobierno o con alguna dependencia gubernamental para afectar o influenciar cualquier acto o decisión del gobierno o la dependencia.

Además de los otros derechos o recursos que tenga con arreglo a este Contrato o conforme a la ley, "LA CRO" puede rescindir este Contrato si el Centro no cumple con alguna de las declaraciones o garantías contenidas en esta Sección o si "LA CRO" o "el PATROCINADOR" tomara conocimiento de la realización de pagos indebidos a la Institución o al Investigador, o a un individuo o entidad que actúe en su representación, o por parte de éstos.

**TRIGÉSIMA. 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:** Presupuesto y Cronogramas de Pagos.

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

**Anexo E:** Poder legal de la CRO

**SPONSOR**" or "**THE CRO**" to secure an improper advantage or obtain or retain business, directly or indirectly pay, offer or promise to pay, or give any Items of Value to any person or entity for purposes of (i) influencing any act or decision; (ii) inducing such person or entity to do or omit to do any act in violation of their lawful duty; (iii) securing any improper advantage; or (iv) inducing such person or entity to use influence with the government or instrumentality thereof to affect or influence any act or decision of the government or instrumentality.

In addition to other rights or remedies under this Agreement or at law, "**THE CRO**" may terminate this Agreement if Site breaches any of the representations or warranties contained in this Section or if "**THE CRO**" or "**THE SPONSOR**" learns that improper payments are being or have been made to or by Institution or Investigator or any individual or entity acting on its or their behalf.

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

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

**Annex B:** Research Protocol.

**Annex C:** Budget & Payment Schedule.

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

**Annex E:** Legal representative document of CRO



**TRIGÉSIMO PRIMERA. 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:

El Patrocinador: Takeda  
Pharmaceuticals  
U.S.A., Inc.  
One Takeda Parkway  
Deerfield, IL 60015  
Facsimile: (224) 554-  
7831  
Attn: General Counsel

El Instituto: Av. Vasco de Quiroga  
No. 15 Col. Belisario  
Domínguez Sección  
XVI, Ciudad de  
México, C.P. 14080,  
México

El Investigador: Av. Vasco de Quiroga  
No. 15 Col. Belisario  
Domínguez Sección  
XVI, Ciudad de  
México, C.P. 14080,  
México

**TRIGÉSIMA SEGUNDA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA:** Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente

**THIRTY-FIRST. DOMICILIES:** All warnings and notifications that “**THE PARTIES**” must give each other in relation to this Agreement will be made in writing and will be sent by registered mail with acknowledgment of receipt or by any other means that will ensure that the recipient has received these notifications. For the above purposes “**THE PARTIES**” give notice of their domiciles as follows:

The Sponsor: Takeda  
Pharmaceuticals  
U.S.A., Inc.  
One Takeda Parkway  
Deerfield, IL 60015  
Facsimile: (224) 554-  
7831  
Attn: General  
Counsel

The Institute: Av. Vasco de Quiroga  
No. 15 Col. Belisario  
Domínguez Sección  
XVI, Ciudad de  
México, C.P. 14080,  
México

The Investigator: Av. Vasco de Quiroga  
No. 15 Col. Belisario  
Domínguez Sección  
XVI, Ciudad de  
México, C.P. 14080,  
México

**THIRTY-SECOND. JURISDICTION AND COMPETENCE.** For the interpretation of and compliance with this Agreement, as well as for everything else that

estipulado en el mismo, "LAS PARTES" se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales en la Ciudad de México, por lo tanto renuncian al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

Leído que fue el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por cuadruplicado en la Ciudad de México, el 24 de Enero de 2017.

is not expressly stipulated herein, "THE PARTIES" submit to the jurisdiction of the Federal Courts in the Mexico City, thereby waiving any other jurisdiction that might correspond to them as a result of their current or future domicile.

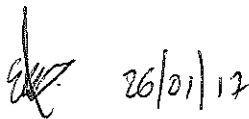
Having read this instrument and with "THE PARTIES" understanding that they enter into this agreement pursuant to its scope and content, they sign and attest to this in four counterparts in Mexico City, Federal District on January 24<sup>th</sup>, 2017.

**POR EL INSTITUTO  
FOR "THE INSTITUTE"**



**DR. DAVID KERSHENOBICH  
STALNIKOWITZ  
DIRECTOR GENERAL  
CHIEF EXECUTIVE**

**POR "EL COORDINADOR DEL  
PROYECTO O PROTOCOLO"  
FOR "THE COORDINATOR OF  
THE PROJECT OR PROTOCOL"**



**DR. ENRIQUE COSS ADAME**

**POR "LA CRO" representado los  
Intereses del "PATROCINADOR"  
By "THE CRO" on behalf of "THE  
SPONSOR"**

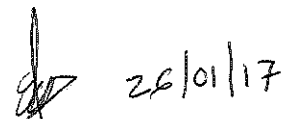


**C. Carole Springfield  
LEGAL REPRESENTATIVE**

Carole Springfield  
Associate Director  
Site ID and Start Up  
Site Management

24 Jan. 2017

**POR "EL INVESTIGADOR"  
FOR "THE INVESTIGATOR"**



**DR. ENRIQUE COSS ADAME**

**ANEXO A / ANNEX A**

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

**SALUD**



Quintiles México S. de R.L. de C.V.  
Insurgentes Sur No. 664, piso 7, Col. Del Valle,  
Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México.

163300912X30052017  
Ciudad de México, México a 02 de enero de 2017.

En respuesta a solicitud con número de Ingreso 163300912X3005, de fecha 30 de septiembre de 2016 recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto, 8º, 14º y 16º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17º, 39º fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1º, 2º, 3º, 15º, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4ª fracción II, 13º Apartado A fracciones IX y X, 17º bis fracción IV, 102º, 194º último párrafo, 194º bis, 204º, 252º, 315º, 317º, 317º bis, 317º bis 1, 318º y 319º del Título Décimo Cuarto, 369º y 371º de la Ley General de Salud; 1º, 2º inciso C fracción X y 36º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 21º, 22º, 82º, 84º, 87º, 93º, 98º y 116º fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1º, 155º, 158º y 184º del Reglamento de Insurmas para la Salud; 1,3 fracciones inciso b, VI, VII y XI, 4ª fracción II inciso c y 14ª fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; así como de los artículos 7º, 5º, 3º, 10º y 11º del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritas en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el 01 de julio de 2013.

Se autoriza la inclusión del(los) centro(s) de investigación para el protocolo de investigación:

Título "Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, con grupos paralelos y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la Lubiprostone para el tratamiento del estreñimiento crónico idiopático"  
No. de protocolo Lubiprostone-3003.  
Patrocinador Takeda Development Center Americas, Inc.  
Autorización Inicial 153300410401962016.

Centro(s) de investigación participante(s):

- 1) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Dirección: Vaseo de Quiroga No 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.  
Institución para atención de urgencias médicas: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Dirección: Vaseo de Quiroga No 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.  
Investigador Principal: Dr. Enrique Coss Adame.  
Comité de Ética en Investigación (CEI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Dirección: Vaseo de Quiroga No 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.  
Dictamen avalado por Dr. Sergio Hernández Jiménez, Secretario del CEI.  
Fecha de aprobación: 11 de agosto de 2016.  
Comité de Investigación (CI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Dirección: Vaseo de Quiroga No 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.  
Dictamen avalado por Dra. Martha Durand Cortezal, Vocal del CI.  
Fecha de aprobación: 11 de agosto de 2016.

Documentos aprobados para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen del CEI y CI evaluador:

- 1. Forma de consentimiento informado, Consentimiento para participar en un estudio de investigación, México, Versión 1.3, Final, 18 de julio 2016, personalizado para el Dr. Enrique Coss Adame.

Los documentos citados a continuación fueron presentados y previamente aprobados en el oficio 153300410401962016 con fecha del 16 de febrero de 2016, de acuerdo al dictamen del CEI y CI evaluador.

- 2. Protocolo Lubiprostone-3003, de fecha 18 de mayo de 2016, en español.

CAS-CAS-PI-21-PO-03-F-01  
1 de 2

**EXPEDIENTE**

Calles de la 14, Col. Hípica, Benito Juárez, C.P. 03812, Ciudad de México, México

**COF 117312**

SALUD



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



Quintiles México S. de R.L. de C.V.  
Insurgentes Sur No. 664, piso 7, Col. Del Valle,  
Benito Juárez, C.P. 03400, Ciudad de México.

163300912X30852017  
Ciudad de México, México a 02 de enero de 2017.

- 3. Manual del Investigador AMITZAD (Lubiprostona: SP-0211; RU-0211) en cápsulas, Edición n° 16, de fecha 28 de abril de 2015.

Documento(s) del(los) cual(es) se da acuse de recibo:

- 4. Diario de Lubiprostona-3003 para todos los días. Visita del estudio 0/Selección, versión 1.0 de fecha 17 de Junio de 2015.
- 5. Diario de Lubiprostona-3003 para todos los días. Visita del estudio 0/Semana de tratamiento 1, versión 1.0 de fecha 17 de Junio de 2015.
- 6. Diario de Lubiprostona-3003 para todos los días. Visita del estudio 0/Semana de tratamiento 2, versión 1.0 de fecha 17 de Junio de 2015.
- 7. Diario de Lubiprostona-3003 para todos los días. Visita del estudio 0/Semanas de tratamiento 3 y 4, versión 1.0 de fecha 17 de Junio de 2015.
- 8. Poster para el paciente versión 1.0 de fecha 12 de Octubre de 2015.
- 9. Tarjeta Lubiprostona-3003, Tarjeta de Emergencia para el paciente, FINAL Versión 1.0\_21-10-2015
- 10. PAC-QOL® EVALUACIÓN DEL PACIENTE SOBRE SU ESTREÑIMIENTO® VERSIÓN 15 de Diciembre 2005 (PAC-QOL® 2005 Map Research Trust)
- 11. Lubiprostona - 3003, Carta de justificación sobre el uso de Placebo del 18 de Octubre de 2015, en español e inglés

Se acusa de recibo y por única ocasión los documentos anteriormente citados; en lo subsecuente, dicha documentación le deberán presentar únicamente a través del Informe Parcial una vez al año, incluyendo todos los centros involucrados.

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes ni inmortalizadas.

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

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

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

Para efectos de validez de la autorización, si se señala D.F. o Distrito Federal, deberá entenderse como "Ciudad de México".

SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN  
COMISIONADO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO

ICAS-045-P-01-PO-03-F-03  
2 de 2

Edif. Av. No. 14, Col. Neopolis, Benito Juárez, C.P. 03610, Ciudad de México, México.

COF 117313

**ANEXO C  
PRESUPUESTO Y  
CRONOGRAMA DE PAGOS**

**A. DETALLES DEL BENEFICIARIO**  
Las partes convienen en que el beneficiario que se indica a continuación es el beneficiario adecuado para este Contrato, y que los pagos efectuados en virtud de este Contrato se realizarán únicamente al siguiente Beneficiario:

<b>NOMBRE DEL BENEFICIARIO:</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
<b>DOMICILIO DEL BENEFICIARIO:</b>	Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Ciudad de México, C.P. 14080, México
<b>RFC</b>	INC710101 RH7
<b>NOMBRE DEL BANCO</b>	HSBC MEXICO, S.A.
<b>DOMICILIO DE LA SUCURSAL DEL BANCO</b>	Calz. de Tlalpan No. 3604, San Lorenzo Huipulco , Ciudad de México, C.P. 14730, México

**ANNEX C  
BUDGET AND PAYMENT  
SCHEDULE**

**A. PAYEE DETAILS**  
The Parties agree that the payee designated below is the proper payee for this Agreement, and that payments under this Agreement will be made only to the following Payee:

<b>PAYEE NAME:</b>	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
<b>PAYEE ADDRESS:</b>	Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Ciudad de México, C.P. 14080, México
<b>TAX ID NUMBER</b>	INC710101 RH7
<b>BANK NAME</b>	HSBC MEXICO, S.A.
<b>BANK BRANCH ADDRESS</b>	Calz. de Tlalpan No. 3604, San Lorenzo Huipulco , Ciudad de México, C.P. 14730, México
<b>BANK ACCOUNT NUMBER</b>	129031085

<b>NÚMERO DE CUENTA</b>	07002534659
<b>NÚMERO DE CUENTA CLABE</b>	021 180 07002534659 7
<b>SUCURSAL BANCARIA</b>	29
<b>Código SWIFT</b>	BIMEMXMM
<b>Dirección de email del beneficiario</b>	<u>lizet.oream@incmnsz.mx</u> <u>enriquecossmd@gmail.com</u>

<b>CLABE NUMBER</b>	021 180 07002534659 7
<b>BANK BRANCH NUMBER</b>	29
<b>SWIFT Code</b>	BIMEMXMM
<b>Payee email address</b>	<u>lizet.oream@incmnsz.mx</u> <u>enriquecossmd@gmail.com</u>

En caso de cambios en los detalles bancarios del Beneficiario, "LA INSTITUCIÓN" está obligado a informarlos a la "CRO" por escrito. Las partes convienen en que, en caso de cambios en los detalles bancarios que no impliquen un cambio de nombre de la Cuenta Bancaria/del Beneficiario, no se requerirán otras modificaciones.

In case of changes in the Payee's bank details, "THE INSTITUTION" is obliged to inform "CRO" in writing. The parties agree that in case of changes in bank details which do not involve a change of Payee/Bank Account name no further amendments are required.

Las partes reconocen que el Beneficiario designado está autorizado a recibir todos los pagos por los servicios prestados con arreglo a este Contrato.

The Parties acknowledge that the designated Payee is authorized to receive all of the payments for the services performed under this Agreement.

En caso de que el Investigador no sea el Beneficiario, la obligación de este último de realizar reembolsos al Investigador, si la hubiere, estará determinada por un contrato separado entre el Investigador y el Beneficiario, el cual podrá involucrar montos e intervalos de pago diferentes a los de los

If the Investigator is not the Payee, then the Payee's obligation to reimburse the Investigator, if any, is determined by a separate agreement between Investigator and Payee, which may involve different payment amounts and different payment intervals than the payments made by "CRO" to the Payee.

pagos efectuados por la "CRO" al Beneficiario.

El Investigador reconoce que si el Investigador no es el Beneficiario, la "CRO" no efectuará ningún pago al Investigador aunque el Beneficiario no realice ningún reembolso al Investigador.

**B. DISPUTA SOBRE PAGOS**

"EL INSTITUTO" tendrá treinta (30) días a partir de la recepción del pago final para discutir cualquier discrepancia en el pago durante el transcurso del Estudio.

Si, al finalizar el estudio o en la culminación del presente Contrato, la cantidad total que la CRO pagó es superior a la cantidad a la que el Beneficiario tiene derecho conforme a la presente, el Beneficiario deberá devolver el excedente a la CRO en un plazo de cuarenta y cinco (45) días hábiles después de la recepción de la notificación por escrito de la CRO del monto adeudado.

**Pass-Through Payments:** Payee will be reimbursed for approved Study-related pass-through expenses upon CRO's receipt of an original complete invoice which includes Protocol number, Investigator, invoice number, invoice date, and appropriate supporting documentation ("Complete Invoice") from Payee.

Original invoices pertaining to this Study for the following items must be submitted to CRO for reimbursement at the following address:

Investigator acknowledges that if Investigator is not the Payee, "CRO" will not pay Investigator even if the Payee fails to reimburse Investigator.

**B. PAYMENT DISPUTE**

"THE INSTITUTE" will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Study.

If, at Study completion or any termination of this Agreement, the total amount that CRO has paid exceeds the amount to which Payee is entitled hereunder, Payee shall return the overpayment to CRO within forty-five (45) business days of receipt of CRO's written notification of the amount due.

**Pagos trasladables:** Se le reembolsará al Beneficiario los gastos trasladables relacionados con el estudio aprobado a la recepción por la CRO de una factura original completa, que incluya el número de protocolo, Investigador, número de factura, fecha de facturación y la documentación de apoyo adecuada ("Factura completa") del Beneficiario.

Las facturas originales correspondientes a este estudio para los siguientes elementos deben presentarse a la CRO para su reembolso en el siguiente domicilio:

**Quintiles Inc.**  
**Investigator Payment**  
**Administration Address: 10188**  
**Telesis Court Suite 400 San Diego,**  
**CA 92121 United States**  
**Phone: +1 (888) 267-2836**  
**Email Invoices to:**  
**IPANA@quintilesIMS.com**  
**For payment inquiries contact:**  
**IPA NA Inquiries@quintilesIMS.com**

**Quintiles Inc.**  
**Domicilio de la Administración de**  
**Pago al Investigador: 10188 Telesis**  
**Court Suite 400 San Diego, CA 92121**  
**Estados Unidos**  
**Teléfono: +1 (888) 267-2836**  
**Correo electrónico para facturas:**  
**IPANA@quintilesIMS.com**  
**Contacto para consultas sobre pagos:**  
**IPA NA Inquiries@quintilesIMS.com**

**C. Suspensión o Terminación prematura:** El reembolso para los voluntarios suspendidos o que concluyeron de forma prematura será prorrateado con base en el número de visitas completas confirmadas.

**C. Discontinued or Early Termination:** Reimbursement for discontinued or early termination subjects will be prorated based on the number of confirmed completed visits.

**D. Falla de Selección:** El reembolso para las fallas de escrutinio será la cantidad indicada en la visita de selección del presupuesto adjunto (excluyendo gastos generales) (**Seiscientos cincuenta y seis dólares [ \$656USD ]**), que no exceda tres (3) fallas de escrutinio(s) pagadas por un (1) sujeto aleatorizado.

**D. Screening Failure:** Reimbursement for screen failures will be at the amount indicated on the screening visit of the attached Budget (excluding overhead) (**Six hundred fifty six Dollars [ \$656USD ]**), not to exceed three (3) screen failure(s) paid per one (1) subject(s) randomized.

**E. CUOTA POR INICIO DEL ESTUDIO:**

Se realizará un pago único inicial del estudio de **Mil quinientos noventa y dos (\$ 1592 USD)**, (**incluyendo gastos administrativos**) luego del término y recepción por parte de la CRO de toda la documentación contractual y reguladora y de la recepción de la factura original.

**E. Study Start-Up Fee:** A one-time Study Start-Up payment **One thousand five hundred ninety-two Dollars (\$1592 USD)**, (**including overhead**) will be made upon completion and receipt by CRO of all original contractual and regulatory documentation and receipt of an original invoice.

**F. Orientación sobre la prevención de embarazo y donación de óvulos:** La orientación sobre la prevención de embarazo y donación de óvulos se reembolsará directamente a la recepción de las

**F. Guidance on avoidance of pregnancy and ova donation:** Guidance on avoidance of pregnancy and ova donation will be reimbursed on a pass-through basis upon receipt of supporting invoices, up to **Forty-one dollars (\$41 USD)**, (**including overhead**) per



facturas justificativas, hasta por **Cuarenta y un Dólares (\$41USD) (incluyendo gastos administrativos)** por procedimiento. Es necesario incluir el número de pacientes y la fecha del procedimiento en la factura.

**G. Rembolso de medicamento de rescate:**

- (a) Cuando el Protocolo requiera proporcionar medicamento de rescate al sujeto, el costo de ese medicamento de rescate se reembolsará de Contrato con los términos del inciso (c) detallado a continuación por el tiempo restante de participación del voluntario en el estudio, siempre y cuando el medicamento de rescate se utilice conforme al Protocolo.
- (b) El Investigador tomará cualquier decisión o dará asesoramiento con respecto a la necesidad del medicamento de rescate, la identidad de la medicamento de rescate, así como la formulación y la dosis de esta en el ejercicio de un juicio médico razonable y teniendo en cuenta el Protocolo, independientemente de si el Patrocinador proporciona el reembolso o no.
- (c) Los términos aplicables para el reembolso con base en el inciso (a) antes mencionado son los siguientes:
  - (1) El Investigador recetará el medicamento de rescate al Sujeto y el Sujeto comprará el medicamento de rescate, según sea necesario, conforme al Protocolo. La Institución le reembolsará al

procedure. Patient numbers and procedure date must be included on the invoice.

**G. Reimbursement of Rescue Medication:**

- (a) Where the Protocol requires rescue medication to be provided to a subject, the cost of that rescue medication will be reimbursed in accordance with the terms in (c) below for the remaining duration of the subject's participation in the Study, provided that the rescue medication is used in accordance with the Protocol.
- (b) Any decisions or advice regarding the need for the rescue medication, the identity of the rescue medication, and the formulation and dose of the rescue medication shall be taken by the Investigator in the exercise of reasonable medical judgment and taking account the Protocol, independently of whether or not any reimbursement is provided by Sponsor
- (c) The terms applicable to reimbursement under (a) above are as follows:
  - (1) The Investigator will prescribe rescue medication(s), to Subject, and Subject will purchase rescue medication(s), as needed, pursuant to the Protocol. Institution will reimburse Subject for Rescue medication(s) with receipt of purchase;

- Sujeto el medicamento de rescate con el recibo de compra;
- (2) el Investigador debe recetar el medicamento conforme a las leyes, reglamentos, directrices y normas aplicables;
- (3) se le reembolsará al Investigador o Institución, en forma de una transferencia, el coste real del medicamento de rescate prescrito a cada sujeto, con la documentación complementaria. la Institución o el Investigador debe incluir el identificador del sujeto y el recibo de compra para el reembolso;
- (4) se proporcionará el reembolso, siempre y cuando el medicamento correspondiente esté autorizado para su uso en el país del Investigador y lo prescriba de Contrato con el Protocolo y la autorización de comercialización o con la aprobación regulatoria en dicho país; para mayor claridad, no se reembolsarán otros medicamentos que no sean los de medicación de rescate requeridos por el Protocolo o un medicamento que no esté aprobado para su uso en el país del Investigador o que esté prescrito fuera de los términos de su comercialización o aprobación regulatoria;
- (5) si el costo de dicha medicación es parcial o totalmente reembolsado por un tercero, entonces estas cantidades reembolsadas por dicha parte se descontarán de las cantidades que de otra manera se
- (2) the Investigator must prescribe medication in accordance with all applicable laws, regulations, guidelines and standards.;
- (3) Investigator or Institution will be reimbursed, as a pass-through, the actual cost of prescribed rescue medication per subject, with accompanying documentation. Institution or Investigator must include Subject identifier and receipt of purchase for reimbursement;
- (4) reimbursement shall only be given, provided always that the relevant medication is authorized for use in the Investigator's country and prescribed in accordance with the Protocol and its marketing authorization or regulatory approval in such country; for clarity, reimbursement shall not be given for medications other than the rescue medication required by the Protocol, or for such medication where it is unapproved for use in the Investigator's country or prescribed outside the terms of its marketing or regulatory approval;
- (5) if the cost of any such medication is partially or fully reimbursed by any third party, then such amounts reimbursed by such third party shall be deducted from any amounts that would otherwise be reimbursed by CRO under this Agreement; and

reembolsarían por la CRO conforme al presente Contrato; y

- (6) Sujeto a las condiciones anteriores, la CRO reembolsará el costo del medicamento de rescate incurrido por la Institución/ Investigador con respecto a cada sujeto directamente después de la recepción de una factura de la Institución/ Investigador que muestre una prueba adecuada de los gastos reales que contrajo la Institución/ Investigador.

**H. Cuota por almacenamiento de Registros/ Honorarios por registro:**

Un pago de almacenamiento de registros de **Quinientos doce dólares (\$512 USD) (incluyendo gastos administrativos)**, se hará mediante la recepción de la factura y no está incluido en el presupuesto adjunto. De conformidad con los requisitos del Patrocinador en el protocolo, el beneficiario deberá mantener todos los registros del estudio del beneficiario en un lugar seguro y protegido para permitir la recuperación fácil y oportuna, cuando sea necesario

**I. Cuota por Almacenamiento de Farmacia:**

Un pago de almacenamiento de Farmacia por **Doscientos noventa y seis dólares (\$296 USD) (incluyendo gastos administrativos)**, para el almacenamiento de Fármacos que se hará del Estudio. El Beneficiario será elegible para el reembolso a la recepción de los Fármacos del Estudio por beneficiario y al recibir la factura

- (6) subject to the above conditions, the cost of rescue medication incurred by the Institution/ Investigator with respect to each subject will be reimbursed by CRO on a pass-through basis upon receipt from Institution/ Investigator of an invoice showing adequate proof of the actual expenses incurred by Institution/ Investigator.

**H. Record Storage Fee/ Archiving Fee:**

A record storage payment of **Five hundred and twelve dollars (\$512 USD) (including overhead)**, will be made upon receipt of invoice and is not included in the attached Budget. In accordance with Sponsor's Protocol requirements, Payee shall maintain all Payee Study Records in a safe and secure location to allow easy and timely retrieval, when needed

**I. Pharmacy Storage Fee:**

A Pharmacy storage payment of **Two hundred ninety-six dollars (\$296 USD) (including overhead)** for the storage of Study Drugs will be made. Payee will be eligible for reimbursement upon receipt of Study Drugs by Payee and upon receipt of invoice

**J. Cuota por cierre del estudio:** un estudio de una sola vez Primer Fuera pago de **Novecientos seis dólares (\$ 906 USD) (incluyendo gastos administrativos)**, se realizará tras la finalización y aprobación por la CRO de cualquier documentación de datos pendientes (eCRFs y aclaraciones de datos emitidos) y la documentación reglamentaria y tras la recepción de la factura original

**J. Study Close-Out Fee:** A one-time Study Close-Out payment of **Nine hundred and six (\$906 USD) (including overhead)** will be made upon completion and approval by CRO of any outstanding data documentation (eCRFs and data clarifications issued) and regulatory documentation and upon receipt of original invoice.

**Tome en cuenta que las facturas no se procesarán a menos que hagan referencia al nombre del Patrocinador, número de Protocolo, nombre del Investigador y el número de sitio. Después de la recepción y verificación, el reembolso de las facturas se incluirá en el próximo pago programado con regularidad para la actividad en cuestión.**

**Please note that invoices will not be processed unless they reference the Sponsor name, Protocol number and Investigator name and site number. After receipt and verification, reimbursement for invoices will be included with the next regularly scheduled payment for subject activity.**

**NO SE CONSIDERARÁ NINGUNA OTRA SOLICITUD DE FINANCIACIÓN ADICIONAL**

**NO OTHER ADDITIONAL FUNDING REQUESTS WILL BE CONSIDERED**

Estos montos incluyen todos los impuestos aplicables.

These amounts include all applicable taxes.

La "CRO" efectuará todos los pagos para este Estudio mediante transferencia electrónica, en conformidad con el presupuesto adjunto.

All payments for this Study in accordance with the attached budget will be paid by "CRO" by wire transfer.

**K. TABLA DE PRESUPUESTO**  
El siguiente es el Presupuesto\*:

**K. BUDGET TABLE**  
The Budget is as follows\*:

**\*Todas las cantidades incluyen cualquier gasto general.**

**\*All amounts are inclusive of any overhead.**

**ANEXO D / ANNEX D**



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad de México, a 11 de agosto de 2016

DR. ENRIQUE COSS ADAME  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
DIVISIÓN DE GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"  
AV. PASCO DE QUIROGA NO. 15  
COL. BELSARRO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI  
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080  
PRESENTE

Por este medio, me permito informarle que el Comité de Investigación, así como el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ha revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

LUBIPROSTONA-3003  
"ESTUDIO DE FASE 3, MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO, A DOBLE CIEGO, CON  
GRUPOS PARALELOS Y CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y  
LA SEGURIDAD DE LA LUBIPROSTONA PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTRÉSEMIENTO  
CRÓNICO IDIOPÁTICO"  
REF. 1842

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:

1. Protocolo Lubiprostone-3003, de fecha 18 de mayo de 2015 versión español e inglés.
2. Manual del Investigador AMTIZA® (Lubiprostone, SPI-0211; RU-0211) en cápsulas, Edición n° 13, de fecha 26 de Feb. de 2015, español e inglés.
3. Forma de consentimiento informado "Consentimiento para participar en un estudio de Investigación, México, Versión 1.0, Final, 06 de Octubre 2015, consanguinizada para el Sitio
4. Diario de Lubiprostone-3003 para todos los días "Visita del estudio I Selección, versión 1.0 de fecha 17 de Junio de 2015

Agencia de Investigación  
Quirógrafos, S. de CV  
Carretera Belisario  
Domínguez Sección XVI  
Defección Plaqueo  
Carrizal Pastal 14082  
México Distrito Federal  
C.P. 14080  
www.quirografos.com



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

5. Diario de Lubiprostona-3003 para todos los días. Visita del estudio 2;Semana de tratamiento 1 versión 1.0 de fecha 17 de Junio de 2015
6. Diario de Lubiprostona-3003 para todos los días. Visita del estudio 3;Semana de tratamiento 2 versión 1.0 de fecha 17 de Junio de 2015.
7. Diario de Lubiprostona-3003 para todos los días. Visita del estudio 4;Semanas de tratamiento 3 y 4 versión 1.0 de fecha 17 de Junio de 2015.
8. Poster para el paciente versión 1.0 de fecha 12 de Octubre de 2015
9. Tarjeta\_Lubiprostona-3003\_Tarjeta de Emergencia para el paciente. FINAL Versión 1.0\_21-Jul-2015
10. PAC-QOL: EVALUACIÓN DEL PACIENTE SOBRE SU ESTREÑIMIENTO a VERSION 15 de Diciembre 2005 (PAC-QOL 2005 Mapi Research Trust)
11. Lubiprostona - 3003\_Carta de justificación para el uso de Placebo del 19 de Octubre de 2015, en español e inglésEncontrará las siguientes cartas que acompañan esta muestra: (Cartas del sitio)

La vigencia de la aprobación termina el día 11 de agosto de 2017. Si el director de estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones

Sin más por el momento quedamos de Usted.

FIRMA POR SUPLENENCIA;  
DRA. MARTA DURAND CARBALLAL  
SECRETARÍA

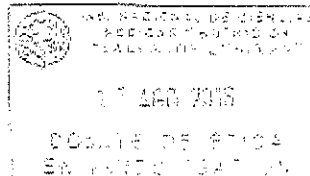
ATENTAMENTE

FIRMA POR SUPLENENCIA;  
DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ  
SECRETARÍA

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. ARTURO GALINDO FRAGA  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Av. Vasco de  
Quiroga No. 15  
Colonia Sección 16, General Gamba A.O. Dirección de Investigación  
Domínguez Sección XVI  
Delegación Tlalpam  
Código Postal: 14280  
México, Distrito Federal  
Tel. +52 546 10601  
www.incmnsz.mx



ANEXO E / ANNEX E

4820 Emperor Boulevard  
Durham, NC 27703  
Tel: +1 919 286 2000  
Fax: +1 919 286 8119  
www.quintiles.com



May 18, 2015

Carole Springfield  
Associate Director  
Regulatory and Start-up  
Integrated Site Services  
Quintiles, Inc.  
4820 Emperor Boulevard  
Durham, NC 27703

RE: Authorization to Sign Clinical Trial Agreements / Quintiles, Inc.

Dear Carole:

As of the date of this letter, you are authorized to sign Clinical Trial Agreements on behalf of Quintiles, Inc. in accordance with Quintiles contracting policies and procedures.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Charlotte T. Ochman'.

Charlotte T. Ochman  
Vice President and Senior Associate  
General Counsel

cc: Tina Emory

