

HARMONIZATION AGREEMENT

CONVENIO DE CONCERTACIÓN

HARMONIZATION AGREEMENT ("Agreement") TO CONDUCT A SCIENTIFIC CLINICAL TRIAL IN THE HEALTH FIELD, whereas **ONYX Therapeutics**, ("**SPONSOR**") is interested in sponsoring clinical trial of **Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone** ("**STUDY DRUG**") entitled "**A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma**" ("**THE CLINICAL TRIAL**") protocol number **2012-005** ("**THE PROTOCOL**").

CONVENIO DE CONCERTACIÓN ("Convenio") PARA REALIZAR UN ESTUDIO CIENTÍFICO CLÍNICO EN EL CAMPO DE LA SALUD, mientras que **ONYX Therapeutics**, ("**PATROCINADOR**") está interesada en patrocinar el estudio clínico de **Carfilzomib, Melfalán y Prednisona** ("medicamento del estudio") titulado "**Ensayo en fase III, abierto, aleatorizado, de carfilzomib, melfalán y prednisona frente a bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes no aptos para trasplante con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**" ("**EL ESTUDIO CLÍNICO**") número de protocolo **2012-005** ("**EL PROTOCOLO**").

This Harmonization Agreement is ENTERED BY AND BETWEEN INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", WITH A PLACE OF BUSINESS AT VASCO DE QUIROGA NO. 15. COL. SECCION XVI, DELEG. TLALPAN. MEXICO 14080 DF HEREINAFTER "**THE INSTITUTE**", REPRESENTED BY ITS GENERAL DIRECTOR DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; AND BY QUINTILES INC, WITH A PLACE OF BUSINESS AT 4820 EMPEROR BOULEVARD, DURHAM, NORTH CAROLINA 27703 USA ,HEREINAFTER THE "**CRO**", ON BEHALF OF **ONYX Therapeutics** HEREINAFTER ("**THE SPONSOR**") REPRESENTED BY Lindsay Hughes AND BY Dra. Déborah María Martínez Baños, HEREINAFTER "**THE INVESTIGATOR**" RESPONSIBLE FOR THE PROJECT, WITH A PLACE OF BUSINESS AT EN VASCO DE QUIROGA NO. 15. COL. SECCION XVI, DELEG. TLALPAN. MEXICO 14080 DF.

El presente Convenio lo CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", CON DOMICILIO EN VASCO DE QUIROGA NO. 15. COL. SECCION XVI, DELEG. TLALPAN. MEXICO 14080 DF, EN ADELANTE "**EL INSTITUTO**", REPRESENTADO POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; POR UNA SEGUNDA PARTE QUINTILES INC, CON DOMICILIO EN 4820 EMPEROR BOULEVARD, DURHAM, CAROLINA DEL NORTE, 27703, EUA, EN LO SUCESIVO "**LA CRO**", EN REPRESENTACIÓN DE **ONYX Therapeutics, Inc.** EN ADELANTE ("**EL PATROCINADOR**") REPERESENTADO POR Lindsay Hughes Y POR UNA TERCERA PARTE Dra. Déborah María Martínez Baños, en adelante como "**EL INVESTIGADOR**" RESPONSABLE DEL PROYECTO, CON DOMICILIO EN VASCO DE QUIROGA NO. 15. COL. SECCION XVI, DELEG. TLALPAN. MEXICO 14080 DF.

In this Harmonization Agreement, INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", "**CRO**" and Dra. Déborah María Martínez Baños are hereinafter collectively referred to as the "**Parties**" or individually as a "**Party**".

En este Convenio de Concertación, en lo sucesivo se hace referencia al INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", la CRO y la Dra. Déborah María Martínez Baños como las "**Partes**" o en forma individual una "**Parte**".

CRO has been engaged by "**SPONSOR**" as a contract research organization to monitor the Study pursuant to a certain master services agreement between "**SPONSOR**" and "**CRO**", dated **20 Mar 2013**.

Por cuanto la **CRO** ha sido contratada por el **PATROCINADOR** como una organización de Investigación para monitorear el Estudio conforme a un determinado contrato de servicios principal entre el **PATROCINADOR** y la **CRO** celebrado el **20 Mar 2013**.

PURSUANT TO THE FOLLOWING RECITALS, CONCEPTS AND CLAUSES:

AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, CONCEPTOS Y CLÁUSULAS:

RECITALS

DECLARACIONES

I. THE INSTITUTE DECLARES BY MEANS OF ITS GENERAL DIRECTOR:

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

I.1. That it is a Public Entity Decentralized from the Federal Government and that its faculties include: to contribute with the

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

operation and consolidation of the National Health System, as well as to provide external consultation and hospital attention to the population requiring treatment within its area of specialization and related areas, at the facilities addressed for such purposes, at no cost based on the socio-economic conditions of users, without the fee biasing its social role, by providing medical, hospital, laboratory and clinical trial professional services and this is the reason why it conducts scientific research activities in the health field, pursuant to Articles 1 and 45 of the Federal Government Organic Law; 14 and 15 of the Federal Semi-Public Entities Law; 1; 2, Sections III, IV, VII and IX; 6 Sections I and II; 7 section I; 9 section V; 37, 39 section IV and 41 of the National Health Institute Law and Articles 3 Sections I, II and XIV and 34 Section I of the Organic Statute of INSTITUTO Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", the Guidelines for the Administration of Third Party Resources Addressed to Fund Research Projects such as "**CLINICAL TRIALS**" at National Health Institutes and the "**INSTITUTE**" and "**INVESTIGATOR**" undertakes to conduct the "**CLINICAL TRIAL**" in compliance with the standards of Good Clinical Practice (GCP), ICH, and in compliance with current Mexican legislation on "**CLINICAL TRIAL**", and all applicable national and international laws, regulations, ordinances, and guidelines, as well as the Mexican Official Norm NOM-012-SSA3-2012, which establishes criteria for research projects execution regarding Human Beings Health.

1.2. That "**THE INSTITUTE**" performs "**CLINICAL TRIALS**" in health matters, pursuant to the provisions set forth in Articles 3 Section IX; 96; 100 Section V1 of the General Health Law; 3; 113;114;115;116 and 120 of the General Health Law Regulations of Health Research Matters, as well as the provisions set forth in the Internal Regulations of the Health Research Inter-institutional Commission and the Guidelines for the Administration of Third Party Resources Addressed to Fund "**CLINICAL TRIALS**" at National Health Institutes, the Manual of the Committee in Charge of Overseeing the Appropriate Use of Third Party Resources Addressed to Fund Research Projects such as "**CLINICAL TRIALS**" of the INSTITUTO Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, through external funding provided by the "**SPONSOR**" through "**CRO**", by executing this Agreement, whose objective is not that of providing independent services, provided that such funds or resources are not part of the "**INSTITUTE**" assets, but it administers such them pursuant to the provisions set forth in the Federal Budget and Financial Responsibility Law, its own Regulations and the National Health Institutes Law, to finance clinical trials and protocols.

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 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", Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación como los "**ESTUDIOS CLÍNICOS**" de los Institutos Nacionales de Salud y el Instituto y el **INVESTIGADOR** se comprometen a llevar a **cabo** "**EL ESTUDIO CLÍNICO**" de conformidad con los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP), ICH, y conforme a la legislación mexicana en vigor sobre "**ESTUDIOS CLÍNICOS**" y todas las leyes, regulaciones, reglamentos y lineamientos nacionales e internacionales aplicables, así como la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios de la ejecución de proyectos de Investigación para la Salud en seres humanos.

1.2. Que "**EL INSTITUTO**" realiza "**ESTUDIOS CLÍNICOS**" en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción V1 de la Ley General de Salud; 3º; 113;114;115;116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar "**ESTUDIOS CLÍNICOS**" de los Institutos Nacionales de Salud, el Manual del Comité Encargado de Vigilar el Adecuado Uso de los Recursos de Terceros Destinados a Financiar **ESTUDIOS CLÍNICOS** del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, mediante fondos externos que proporcionan el **PATROCINADOR** a través de la **CRO**, mediante la celebración del presente Convenio, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio del **INSTITUTO**, sino que los administra conforme a lo establecido en la Ley de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, su propio Reglamento y la Ley de Institutos Nacionales de Salud, para

I.3. That the external funds or resources that "THE INSTITUTE" shall receive from "THE SPONSOR" to conduct the "CLINICAL TRIAL", are not taxable and therefore are not considered to pay the Value Added Tax, in terms of Article 15, Section IV of the Value Added Tax Law.

I.4. That the conduct of the "THE CLINICAL TRIAL" will be performed, as per "PROTOCOL".

I.5. That it has sufficient attributions to execute this Agreement, pursuant to the provisions set forth in Article 19, Section I of the National Health Institutes Law 37, 38 and 39 of the Planning Law.

I.6. That the "THE INSTITUTE" is located at Calle de Vasco de Quiroga, number 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, in Mexico City, with taxpayer identification number INC710101 RH7, which is specified for all the legal purposes herein.

I.7. That the "THE INSTITUTE" has the infrastructure and has highly trained investigators to perform the "THE CLINICAL TRIAL", in the terms set forth hereunder.

II. "THE SPONSOR" DECLARES THROUGH ITS AUTHORIZED REPRESENTATIVE.

II.1. That it is a company duly established according to the law in United States of America with place of Business at 249 East Grand Ave. South San Francisco, CA 94080 USA 650-266-0000

II.2. That its social objective is the development, manufacture, distribution and sale of pharmaceuticals and biologics.

II.3. That a Contract with the "CRO" has been signed for research organization, through which "THE SPONSOR" authorizes the "CRO" to act on its behalf for the Research Protocol monitoring, supervision and administration purposes.

II.4 That Lindsay Hughes, as her authorized representative, in this act takes part with all the faculties granted in the document attached to this Agreement as Exhibit (D) and that counts with all the legal faculties to sign it, which up to the date of this Harmonization Agreement have not been reiterated.

financiar estudios clínicos y protocolos.

I.3. Que los fondos externos o recursos que "EL INSTITUTO" percibirá de "EL PATROCINADOR" para la realización "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

I.4. Que la realización de "EL ESTUDIO CLÍNICO" se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el "PROTOCOLO".

I.5. Que cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio, 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 Calle de Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F., con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

I.7. Que el "EL INSTITUTO" cuenta con la infraestructura e INVESTIGADOR es altamente capacitados para desarrollar "EL ESTUDIO CLÍNICO", en los términos que más adelante se señalan.

II. DECLARA "EL PATROCINADOR" POR CONDUCTO DE SU REPRESENTANTE AUTORIZADO

II.1. Que es una sociedad debidamente constituida conforme a las leyes de Estados Unidos de América con Domicilio en 249 East Grand Ave. South San Francisco, CA 94080 USA 650-266-0000

II.2. Que su objeto social de su representada es el desarrollo, la manufactura, la distribución y la venta de fármacos

II.3. Que han firmado un Contrato con la "CRO" para la organización de investigaciones, a través de la cual el "PATROCINADOR" autoriza a la "CRO" para actuar en su nombre y representación para fines de monitoreo, supervisión y administración del Proyecto o Protocolo de Investigación.

II.4 Que Lindsay Hughes, 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 (D) 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.5 That it is interested in executing this Agreement with the Parties as to entrust it the conduct of **"THE CLINICAL TRIAL"** as per the **"PROTOCOL"**, in the terms set forth hereunder.

II.6 That its client fully acknowledges that the funds or resources to be provided to **"THE INSTITUTE"** for the conduct of the **"CLINICAL TRIAL"**, are not taxable a, 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.

II.7 That is not in reorganization, bankruptcy or suspension of payments proceedings nor taken over legally or administratively, and that keeps tax and patrimonial duties up to date.

III. THE "CRO" DECLARES THROUGH ITS AUTHORIZED CLIENT

III.1 That it is a company duly established according to the laws of **United States of America**, having a business place at 4820 EMPEROR BOULEVARD, DURHAM, NORTH CAROLINA 27703 USA.

III.2 That within its objectives is the monitoring, supervision, and administration of Clinical Research Protocols.

III.3 That **Lindsay Hughes**, 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 (D) and that counts with all the legal faculties to sign it, which up to the date of this Harmonization Agreement have not been reiterated.

III.4 That is not in reorganization, bankruptcy or suspension of payments proceedings nor taken over legally or administratively, and that keeps tax and patrimonial duties up to date.

IV. "THE INVESTIGATOR" DECLARES BY HIS/HER OWN MEANS.

IV.1. That he/she is a person with knowledge, capacity and skills as to execute this Agreement.

IV.2. That he/she currently is a Medical Surgeon, with the specialty of Internal Medicine and Hematology, and has the knowledge needed to lead the development of **"THE CLINICAL TRIAL"** in accordance with the **"PROTOCOL"**, the terms of this Agreement, Good Clinical Practices ("GCP"), ICH, and all applicable laws, rules and regulations .

II.5 Que tiene interés en celebrar el presente Convenio con Las Partes para encomendarles la realización de **"ESTUDIO CLÍNICO"** conforme al **"PROTOCOLO"**, en los términos que más adelante se señalan.

II.6 Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a **"EL INSTITUTO"** para la realización de **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**, 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.

II.7 Que no se encuentra en estado de concurso, quiebra, o suspensión de pagos ni intervenida judicial o administrativamente y está al corriente en el cumplimiento de sus obligaciones fiscales y patrimoniales.

III. DECLARA LA "CRO" POR CONDUCTO DE SU REPRESENTADO AUTORIZADO

III.1 Que es una sociedad debidamente constituida de acuerdo a las leyes de Estados Unidos de América, con domicilio 4820 EMPEROR BOULEVARD, DURHAM, CAROLINA DEL NORTE, 27703, EUA.

III.2. Que dentro de sus objetivos se encuentra el monitoreo, supervisión y administración de Protocolos de Investigación Clínica.

III.3. Que **Lindsay Hughes**, 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 (F) 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.

III.4. Que no se encuentra en estado de concurso, quiebra, o suspensión de pagos ni intervenida judicial o administrativamente y está al corriente en el cumplimiento de sus obligaciones fiscales y patrimoniales.

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

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

IV.2. Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, en la especialidad de Medicina Interna y Hematología, y cuenta con los conocimientos necesarios para conducir el desarrollo de **"EL ESTUDIO CLÍNICO"** de conformidad con el **"PROTOCOLO"**, los términos del presente Convenio, las Buenas Prácticas Clínicas ("GCP"), ICH, y todas las leyes, normas y regulaciones correspondientes.

IV.3. That through him/her, **"THE INSTITUTE"** shall provide professional medical, hospital, laboratory and clinical studies services.

IV.4 That the **"PROTOCOL"** has been submitted to the Research Committee and Bioethics Committee of **"THE INSTITUTE"**, which has granted written approval—issued in terms of the General Health Law and applicable Regulations—for the conduct of **"THE CLINICAL TRIAL"**.

IV.5 That he/she shall select the technical and support personnel, with the required experience to ensure their competence in the performance of the activities assigned to them in **"THE CLINICAL TRIAL"**.

IV.6 The **"INVESTIGATOR"** shall carry out all works related to the conduct of **"THE CLINICAL TRIAL"** and shall specifically undertake to:

- a) Co-ordinate, supervise and direct his/her Study personnel
- b) Inform the patients as fully as possible, and obtain their written informed consent in accordance with the prevailing legal requirements applicable to clinical trials.
- c) Follow up the patients in compliance with the **"PROTOCOL"** and prevailing regulatory requirements for clinical trials.
- d) Collect and store all information and forward all documents to **"CRO"**, as established in the **"PROTOCOL"**.
- e) Immediately report to the monitor appointed by the **"SPONSOR"** and **"CRO"** of any serious or unexpected adverse events by the fastest possible means.
- f) Report to **"CRO"** the number of patients who have not attended the follow-up visits in order to receive the necessary reserve medication in time.
- g) Provide data on each visit as soon as these are produced in order to verify such data and their consistency with previous and subsequent visits.

IV.3. Que por su conducto, **"EL INSTITUTO"** prestará servicios profesionales médicos, hospitalarios, de laboratorio y de estudios clínicos.

IV.4 Que el **"PROCOLO"** se ha sometido ante el Comité de Investigación y el Comité Bioético del **"INSTITUTO"**, mismos que lo aprobaron por escrito—según los términos de la Ley General de Salud y las Regulaciones correspondientes—para la conducción de **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**.

IV.5 Que ha seleccionado al personal técnico y de apoyo, con la experiencia necesaria para garantizar sus competencias en la realización de las actividades que se les asignen en **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**.

IV.6 El **INVESTIGADOR** llevará a cabo las labores relacionadas con la realización de **"EL ESTUDIO CLÍNICO"** y en específico:

- a) Coordinar, supervisar y dirigir a su personal del estudio
- b) Informar a los pacientes con la mayor precisión posible, y obtener su consentimiento informado por escrito de acuerdo con los requerimientos legales prevaecientes correspondientes a los estudios clínicos.
- c) Dar seguimiento a los pacientes en apego al **"PROCOLO"** y los requerimientos legales prevaecientes para los estudios clínicos.
- d) Recabar y almacenar toda la información y enviar todos los documentos a la **"CRO"**, según se establece en el **"PROCOLO"**.
- e) Informar de inmediato al monitor asignado por el **"PATROCINADOR"** y la **"CRO"** acerca de cualquier evento adverso serio o inesperado lo más pronto posible.
- f) Informar a la **"CRO"** acerca del número de pacientes que no haya acudido a las visitas de seguimiento a fin de recibir el medicamento de reserva necesario a tiempo.
- g) Proporcionar datos sobre cada una de las visitas tan pronto como se generen a fin de verificar dichos datos, así como su consistencia con las visitas anteriores y posteriores.

- h) Respect the confidential nature of the clinical data pertaining to each participant and maintain their privacy.
- i) On the request of the "SPONSOR", submit an end-of-trial summary and a final clinical report within a period of 60 days from the end of the trial.
- j) Attend to, and participate personally or by delegation, in all investigator meetings that take place during the course of the trial.
- k) Collaborate with the monitor of the trial and/or the monitor's collaborator in order to guarantee a correct quality control of the trial and, especially, of the following aspects: resources available, conformance with the "PROTOCOL", comparison of the observation sheets with the clinical dossier, samples and recruitment.
- l) Should "THE INVESTIGATOR" cease his functions as a doctor at the Internal Medicine and Hematology Department at the INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN" or should he for any reason stop participating in the "CLINICAL TRIAL", "THE INVESTIGATOR" undertakes to suggest his best possible replacement to "CRO" and the "SPONSOR" and to arrange for his replacement's acceptance by the Director and the Ethical Committee of "CLINICAL TRIAL" so as to ensure the continuity of the "CLINICAL TRIAL".
- m) In case of international registration, the relevant forms to be filled out.

- h) Respetar la confidencialidad de los datos clínicos pertenecientes a cada uno de los participantes y mantener su privacidad.
- i) A solicitud del "PATROCINADOR", presentar un resumen de fin del estudio y un informe clínico final dentro de los 60 días posteriores a la terminación del estudio.
- j) Acudir y participar en persona o a través de un delegado, a todas las reuniones de Investigadores que se celebren durante el transcurso del estudio.
- k) Colaborar con el monitor del estudio y/o con el colaborador del monitor a fin de garantizar el correcto control de calidad del estudio y, en particular, de los siguientes aspectos: recursos disponibles, apego al PROTOCOLO, comparación de las hojas de observaciones con el expediente clínico, muestras y reclutamiento.
- l) Si "EL INVESTIGADOR" abandona sus funciones como médico en el Departamento de Medicina Interna y Hematología, en el INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN" o si por cualquier razón deja de participar en "EL ESTUDIO CLÍNICO", "EL INVESTIGADOR" le sugerirá a su mejor reemplazo posible a la "CRO" y al "PATROCINADOR" y tomará las medidas para la aceptación de su reemplazo por parte del Director y el Comité de Ética de la Investigación Clínica a fin de asegurar la continuidad del "ESTUDIO CLÍNICO".
- m) En caso de registro internacional, deberán llenarse las formas correspondientes.

V. "ALL THE PARTIES" DECLARE

V.1. That they have negotiated in good faith the terms and conditions herein, by means of their representatives duly accredited, and that they fully acknowledge the legal implications hereof.

V. DECLARAN "TODAS LAS PARTES"

V.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.

VI. DEFINITIONS:

VI.1. HARMONIZATION AGREEMENT: It is the instrument which is executed in accordance with applicable National and International

VI. DEFINICIONES:

VI.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Es el instrumento celebrado de conformidad con las leyes y regulaciones

laws and regulations.

VI.2. GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP): it means any standards for the design, conduct, performance, monitoring, audit, record, analysis and information of clinical trials as defined in the current Good Clinical Practice Guidelines of the International Conference on Harmonization.

VI.3. GUIDELINES: The Guidelines for the Administration of Third Party Resources Addressed to Fund “**CLINICAL TRIALS**” at the INSTITUTO Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, with an effective date of 25 November 2010.

VI.4. COFEPRIS RESOLUTION: The previous resolution issued by the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks, of the Ministry of Health (**COFEPRIS**) from the effective date hereof, through its Sanitary Authorization Commission, pursuant to Articles 14 sections VI; VII; VIII; 18, 19, 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the General Health Law Regulations in Health Research Matters.

VI.5. PROTOCOL: Document that specifies the background and objectives of the study or research to be performed, clearly describing the methodology to be followed.

VI.6. SPONSOR: ONYX Therapeutics, Inc., the pharmaceutical company sponsoring the “**CLINICAL TRIAL**” to be conducted under this Agreement.

VI.7. RESOURCES: These will be the compensations/funds provided by “**THE SPONSOR**” to “**THE INSTITUTE**” for the conduct of “**THE CLINICAL TRIAL**” which are considered as external funds and not property of “**THE INSTITUTE**”, that are not taxable and, therefore, are not considered for the payment of the Value Added Tax, in terms of Article 15, section IV of the Value Added Tax Law.

VI.8. “THE INVESTIGATOR”: This will be a professional in charge of the conduct and supervision of “**THE CLINICAL TRIAL**” who directs and coordinates the “**THE CLINICAL TRIAL**” up to its completion, financed with the resources of a third party, as well as who obtains the resources or is designated by the General Director of “**INSTITUTE**”.

VI.9. INSTITUTE PERSONNEL: This will be the medical and supportive clinical staff that “**THE INSTITUTE**” will designate to conduct of “**THE CLINICAL TRIAL**”.

VI.10. FACILITIES: This will be the place where “**THE CLINICAL TRIAL**” is conducted and executed, including, if necessary, the facilities, equipment and supplies, as per the requirements set forth in the “**PROTOCOL**”.

nacionales e internacionales aplicables.

VI.2. BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (GCP): se refiere a cualquier norma para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis e información de estudios clínicos según se define en los Lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización.

VI.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar “**ESTUDIOS CLÍNICOS**” en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

VI.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.

VI.5. PROTOCOLO: Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.

VI.6. PATROCINADOR: ONYX Therapeutics, Inc., la compañía farmacéutica que patrocina “**EL ESTUDIO CLÍNICO**” que se realizará bajo el presente Convenio.

VI.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará “**EL PATROCINADOR**” al “**INSTITUTO**” para la realización de “**EL ESTUDIO CLÍNICO**”, los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de “**EL INSTITUTE**”, mismos que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

VI.8. “EL INVESTIGADOR”: Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de “**EL ESTUDIO CLÍNICO**” quien dirige y coordina “**EL ESTUDIO CLÍNICO**” hasta su finalización, financiado con los recursos de un tercero, así como quien obtiene los recursos o es designado por el Director General del **INSTITUTE**.

VI.9. PERSONAL DEL INSTITUTE: Será el personal médico y clínico de apoyo, que “**EL INSTITUTE**” asignará para que se lleve a cabo “**EL ESTUDIO CLÍNICO**”.

VI.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta “**EL ESTUDIO CLÍNICO**”, incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el “**PROTOCOLO**”.

VI.11. PARTICIPANT: This will be the person selected as research subjects in "THE CLINICAL TRIAL", in accordance with the selection criteria established in the "PROTOCOL".

VI.12. INFORMED CONSENT: This will be the written consent of participants in "THE CLINICAL TRIAL" that must be obtained by "THE INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE" for that purpose, pursuant to applicable National and International laws and regulations.

VI.13. RESOURCES FOR PARTICIPANTS: These will be provided by "THE CRO" in order to reimburse the Participants pursuant to the budget and compensation schedule as described in Exhibit A, in "THE CLINICAL TRIAL", as needed.

VI.14. RESEARCH COMMITTEES: These are the persons responsible for approving and overseeing the "PROTOCOL", in accordance with the Good Clinical Research Practice Guidelines of International Conference on Harmonization (ICH) and the provisions of the General Health Law in Clinical Research Matters.

VI.15. DRUGS AND SUPPLIES: These will be the drugs, materials and equipment required to conduct "THE CLINICAL TRIAL", which will be provided by the "CRO", as per the limits and guidelines established in the "PROTOCOL".

VI.16. HEALTH RESEARCH: This is the research including the development of actions contributing to the biological and psychological processes knowledge in human beings; the knowledge of links among the causes of the disease, medical practice and social structure; the prevention and control of health problems; the knowledge and assessment of environmental detrimental effects on health; the study of techniques and methods recommended or used to provide health services and the manufacture of health supplies.

VI.17. Ministry: Ministry of Health.

VI.18. THE CLINICAL TRIAL: The articulated development, with scientific methodology and protocol authorized, by the Institute's Internal Research, Ethics and Biosafety, if appropriate, and Animal Research Commissions, whose objective is to create scientific knowledge on health and the disease progress, and its potential implementation to medical attention; including applied health research, basic health research, biomedical research and health research.

VI.19. RESEARCH SUPPORT: Any and all administrative and

VI.11. PARTICIPANTE: Será la persona física, elegida como sujetos de la investigación en "EL ESTUDIO CLÍNICO", conforme a los criterios de selección establecidos en el "PROCOLO".

VI.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de los participantes en "EL ESTUDIO CLÍNICO", que deberá obtener EL INVESTIGADOR o la persona que designe "EL INSTITUTO" para tal efecto, conforme a las leyes y regulaciones nacionales e internacionales aplicables.

VI.13. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES: Serán los recursos aportados por "LA CRO" para reembolsar a los Participantes, de conformidad con el presupuesto y el cronograma de aportaciones según lo descrito en el Anexo A de "EL ESTUDIO CLÍNICO", cuando esto se requiera.

VI.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar el "PROCOLO", conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

VI.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para realizar "EL ESTUDIO CLÍNICO", los cuales, serán proporcionados por la "CRO", conforme a los límites y pautas establecidas en "EL PROCOLO"

VI.16. 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.

VI.17. SECRETARÍA: A la Secretaría de Salud.

VI.18. EL ESTUDIO CLÍNICO: Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales del Instituto, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

VI.19. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas

operational activities related to a clinical trial.

That hereby **"THE PARTIES"** appear, mutually recognizing the personality they exhibit, with the purpose of be legally bound under the terms herein and, therefore, they proceed to enter this Agreement, pursuant to the following:

CLAUSES

FIRST. OBJECTIVE: Since **"THE PARTIES"** have obtained the previous resolution from the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks (**COFEPRIS**), **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** commits to conduct **"THE CLINICAL TRIAL"** in clinical trial matters, whose objective is to contribute to the progress of scientific knowledge, as well as to meet the health needs of the country, through scientific and technological development, in the biomedical, clinical, socio-medical and epidemiological areas, as strictly stipulated in the **"PROTOCOL"**, using the resources provided by the **"CRO"**, which in no case shall be part of the **"INSTITUTE's"** assets, and will only be under the administration thereof for the purpose agreed, in the terms set forth hereunder.

SECOND. AMOUNT OF THE CONTRIBUTION: **"CRO"** shall provide **"THE INSTITUTE"** with the resources to conduct **"THE CLINICAL TRIAL"**. In accordance with the amounts and periods specified for the use of the resources described in **Exhibit A**, which is a part herein.

Such resources will be considered external funds and not as assets of the **"INSTITUTE"**, thus, they shall not be taxable and therefore shall not be considered for the payment of the Value Added Tax, in terms of Article 15, section IV of the Value Added Tax Law, consequently this Agreement shall serve as the broadest receipt to the fullest extent provided by Law corresponding to all the resources that **"THE SPONSOR"** provides **"THE INSTITUTE"** to conduct **"THE PROTOCOL"**.

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 **"CRO"** has received all completed case report forms ("CRFs") and, if **"CRO"** requests, all other Confidential Information. The parties agree that Exhibit C is part of this Agreement. The parties agree that the payee designated below is the proper payee for this Agreement, and that compensations under this Agreement will be made only to the following payee:

actividades administrativas y operativas que se relacionen con un estudio clínico.

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 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 INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** se comprometen a llevar a cabo **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**, de investigación en materia de Investigación de Clínica, 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 , mediante los recursos que le proporcione la **"CRO"**, los que en ningún caso formaran parte del patrimonio del INSTITUTO, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.

SEGUNDA. MONTO DE LA APORTACIÓN: La **"CRO"** entregará a **"EL INSTITUTO"** los recursos para llevar a cabo **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**, conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de recursos estipulados en el **Anexo A**, que forma parte integrante del presente Convenio.

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio del INSTITUTO, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los recursos que **"EL PATROCINADOR"** entregue a **"EL INSTITUTO"** para llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"**.

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 Confidencial. Las partes aceptan que el Anexo C es parte del presente Convenio. Las partes aceptan que el beneficiario designado

PAYEE NAME:	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
PAYEE ADDRESS:	Vasco de Quiroga No. 15. Col. Sección XVI Deleg. Tlalpan México, 14080, DF
TAX ID NUMBER	INC-710101 RH7
BANK NAME / ACCOUNT NUMBER	HSBC MEXICO, S.A. / 7002534659
BANK BRANCH NUMBER	00029
SWIFT Code	BIMEMXMM
CLABE NUMBER	021180070025346597
Payee email address	roxremus@hotmail.com

All compensations for "THE CLINICAL TRIAL" in accordance with the attached budget will be paid by "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 CLINICAL TRIAL". Matters in dispute shall be payable upon mutual resolution of such dispute.

The parties acknowledge that the designated payee is authorized to receive all of the compensations for the services performed under this Agreement. If "THE INVESTIGATOR" or "THE INSTITUTE" is not the payee, then the payee's obligation to reimburse "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" will be determined by a separate agreement between "THE INVESTIGATOR", "THE INSTITUTE" and payee, which may involve different compensation amounts and different

a continuación es el beneficiario adecuado para el presente Convenio y que las aportaciones descritas en el presente sólo se le realizarán al siguiente beneficiario:

NOMBRE BENEFICIARIO:	DEL	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
DOMICILIO BENEFICIARIO:	DEL	Vasco de Quiroga No. 15. Col. Sección XVI Deleg. Tlalpan México, 14080, DF
RFC		INC-710101 RH7
NOMBRE DEL BANCO / NÚMERO DE CUENTA	DE	HSBC MEXICO, S.A. / 7002534659
SUCURSAL BANCARIA		00029
Código SWIFT		BIMEMXMM
Número de CLABE interbancaria		021180070025346597
Dirección de email del beneficiario		roxremus@hotmail.com

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.

Las partes reconocen que el beneficiario designado está autorizado para recibir todas las aportaciones por los servicios realizados bajo el presente Convenio. Si "EL INVESTIGADOR" o "EL INSTITUTO" no es el beneficiario, la obligación del beneficiario de reembolsar a "EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" se determinará en otro convenio celebrado entre "EL INVESTIGADOR", "EL INSTITUTO" y el beneficiario, el cual podrá contener

compensation intervals than the compensations made by "CRO" to the payee. "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" acknowledge that "CRO" will not pay "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" even if the payee fails to reimburse "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE".

"THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" agree that their judgment with respect to the advice and care of each patient 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 compensations are being provided to them for the purpose of inducing them to purchase or prescribe any drugs, devices or products. "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" agree that they will not bill any patient, insurer, or governmental agency for any visits, services or expenses incurred during the "THE CLINICAL TRIAL" for which they have received compensation from "CRO" or which are not part of the ordinary care they would normally provide for the patient.

"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 "CRO", "SPONSOR" or the "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" in securing an improper advantage or in obtaining or retaining business or in directing business to any person or entity.

"THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" represent and warrant that neither they, nor any payee under this Agreement, nor any person or entity acting on their behalf is a Public Official with the ability to influence an official act. "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" will notify "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, "CRO" may terminate this Agreement if "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" breaches any of the representations or warranties contained in this section or if

cantidad e intervalos de pago diferentes a las aportaciones que la "CRO" le haga al beneficiario. "EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" reconocen que la "CRO" no le pagará a "EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" incluso si el beneficiario no le reembolsa a "EL INVESTIGADOR" ni a "EL INSTITUTO".

"EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" aceptan que su juicio respecto a la asesoría y atención de cada uno de los pacientes no se verá afectado por la aportación que reciben conforme al presente Convenio, que dicha aportación no excede el valor justo del mercado por los servicios que prestan, y que no están recibiendo aportación alguna para efectos de inducirlos a comprar o prescribir algún medicamento, dispositivo o producto. "EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" aceptan que no le cobrarán a ningún paciente, aseguradora o agencia gubernamental ninguna de las visitas, servicios o gastos en los que incurran durante "EL ESTUDIO CLÍNICO" por los que han recibido una aportación por parte de la "CRO" o que son parte de la atención habitual que normalmente le proporcionarán al paciente.

"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 acto o decisión oficial para ayudar a la "CRO", "PATROCINADOR" o "EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" 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" declaran y garantizan que ni ellos, ni ningún beneficiario bajo el presente Convenio, ni ninguna persona o entidad que actúe en su representación es Funcionario Público con capacidad para influir en un acto oficial. "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 c

“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.

THIRD. VALIDITY: “THE INSTITUTE” agrees with “CRO” that the validity of the Agreement will start from the signature of this document and will end at completion of “THE CLINICAL TRIAL” or until terminated in accordance with this Agreement.

FOURTH. OBLIGATIONS OF “CRO”:

1. “The “CRO” shall provide “THE INSTITUTE”, in accordance with the amounts and periods agreed, with a sufficient amount of “STUDY DRUG” as to conduct and complete the “CLINICAL TRIAL”

a). In the event “THE PROTOCOL” is suspended because the “STUDY DRUG” is not provided by “SPONSOR” and the “THE CLINICAL TRIAL” is considered by the Internal Research Commission of the “INSTITUTE” as a priority or of a high social and/or economic impact, it may continue being financed by any other financing sources set forth in Article 39 of the National Health Institutes Law.

b). When “THE CLINICAL TRIAL” continues being developed at a National Health Institute other than the National Health Institute originally designated, the resources shall be transferred to the National Health Institute taking charge of the “THE CLINICAL TRIAL”, in terms of Article 48 of the National Health Institutes Law.

c). When conducting clinical trials financed with resources of third parties, “THE INVESTIGATOR” and “CRO” shall comply with applicable laws and regulations.

2. Temporary financial compensations for the staff supporting the research, shall be paid monthly, by check or electronic

garantías contenidas en este 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.

TERCERA. VIGENCIA: “EL INSTITUTO” conviene con la “CRO” que la vigencia del Convenio iniciará a partir de la firma del presente instrumento y concluirá hasta que se haya completado “EL ESTUDIO CLÍNICO” o hasta que se ponga fin al Estudio de acuerdo con este “Convenio”.

CUARTA. LAS OBLIGACIONES DE LA “CRO”:

1.- La “CRO” aportará a “EL INSTITUTO”, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, el medicamento del estudio en cantidad suficiente para realizar y concluir “EL “ESTUDIO CLÍNICO”.

a). En el supuesto de que se suspenda “EL PROTOCOLO” porque el “PATROCINADOR” no proporciona el medicamento del estudio y “EL ESTUDIO CLÍNICO” sea considerado por la Comisión Interna de Investigación del INSTITUTO como prioritario o de alto impacto social y/o económico, podrá continuar siendo financiado con cualquier otra de las fuentes de financiamiento señaladas en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.

b). Cuando “EL ESTUDIO CLÍNICO” 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 ESTUDIO CLÍNICO” a su cargo, en los términos del artículo 48 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.

c). Cuando se realicen estudios clínicos financiados con recursos de terceros, “EL INVESTIGADOR” y la “CRO” se registrarán por lo dispuesto en las leyes y regulaciones correspondientes.

2. Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán en forma

transfer for the actual hours devoted to the “**CLINICAL TRIAL**”, for this purpose collaborators shall be contracted under the fee-payment regime for an specific time and work, specifying in the appropriate Agreement, the object to be developed, as well as the reports that must be presented in connection with the compliance thereof.

FIFTH. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE: “THE INSTITUTE” agrees that the clinical trials and teaching activities related to “**THE PROTOCOL**”, financed by the resources of a third party, shall comply with the following:

a). They shall be authorized by the General Director of “**THE INSTITUTE**”, with prior favorable resolutions from the relevant Internal Research Commissions.

b). “**THE INSTITUTE**”, through its General Director, shall inform the Board of Directors, once yearly, by means of the institutional binder, on the progress degree of the development clinical trials, during the time agreed. The report shall include the “**PROTOCOL**” title, the appointed site, participating investigators, line of research, planned start-up and termination date, internal and external financing, progress as of the first and second semester, objectives, details of the progress during the report period, and comments.

c). The Coordinator Commission of National Health Institutes and Highly Specialized Hospitals, shall be informed of the “**INSTITUTE**”s clinical trials, through the Board of Directors binder provided to the officer of such an Entity, as Secretary thereof.

d). The development of clinical trials shall be assessed by the Internal Committee in charge of overseeing the use of the resources provided for the “**PROTOCOL**” and/or by the Internal Research Commission at any time and the General Director of “**THE INSTITUTE**” shall inform the Board of Directors of the results thereof.

e). The Health Research shall be conducted pursuant to the following general guidelines:

- They must be performed strictly complying with the General Health Law, the Regulations of the General Health Law in Health Research Matters, as well as the Mexican Official Standards and any applicable provisions.

mensual, mediante cheque o transferencia electrónica por horas efectivas empleadas en “**EL ESTUDIO CLÍNICO**”, para lo cual se contratarán colaboradores bajo el régimen de honorarios por tiempo o por obra determinada, 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.

QUINTA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: “EL INSTITUTO” se compromete a que los estudios clínicos y actividades docentes relacionadas con “**EL PROTOCOLO**”, financiados con recursos de terceros, se sujetaran a lo siguiente:

a). Deberán ser autorizados por el Director General de “**EL INSTITUTO**”, previos dictámenes favorables de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan.

b). “**EL INSTITUTO**”, a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, una vez al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo de los estudios clínicos, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del **PROTOCOLO**, 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 clínicos 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 clínicos, será evaluado por el Comité Interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados al **PROTOCOLO** 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:

- 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

- In biomedical research matters, **"THE INSTITUTE"** shall be subject for that purpose to the Mexican Official Standard NOM-168SSA1-98, the Medical Records and the Ethical Principles agreed in the 18th World Medical Assembly of Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29th World Medical Assembly held in Tokyo Japan in October 1975 and the 35th World Medical Assembly held in Venice Italy October 1983; as well as the 41th World Medical Assembly in Hong Kong held in September 1989; the 48th General Assembly in Somerset West, held in South Africa in October 1996 and the 52nd General Assembly in Edinburg Scotland held in October 2000, applying as the case may be, the standard which confers the higher degree of protection for the Participant.

f). The investigators may file the clinical trials to the Commissions described in clause a) herein at any time, for the purposes of obtaining the appropriate approval.

SIXTH. OF THE PROTOCOL: "THE INSTITUTE" previously agree with **"THE SPONSOR"**, that the procedures established in **"THE PROTOCOL"**, by means of which the **"THE PROTOCOL"** shall be conducted, are attached herein as **Exhibit D**, being an integral part of this Agreement.

"THE PARTIES" agree that in case any differences or conflicts may arise between the **"PROTOCOL"** and this Agreement, the provisions hereof shall prevail.

SEVENTH. AUTHORIZATION FROM RESEARCH COMMITTEES: "THE PARTIES" have obtained authorization from the appropriate Committee(s) to start **"THE CLINICAL TRIAL"**, which forms integral part of the Agreement as Attachment B.

EIGHTH. FROM THE RESEARCH COMMITTEES. "THE INSTITUTE" commits that throughout the duration of **"THE CLINICAL TRIAL"** it will be subject to the supervision of the appropriate Research Committee(s), which shall operate in accordance with the Good Clinical Research Practice Guidelines of the "International Conference on Harmonization (ICH)" and the provisions of the General Health Law in **"CLINICAL TRIAL"** matters.

NINTH. RECRUITMENT OF PARTICIPANTS. Upon the execution

disposiciones aplicables.

- En materia de investigación biomédica, **"EL INSTITUTO"** se sujetará para tal efecto, a la Norma Oficial Mexicana NOM-168SSA1-98, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la 18^a Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29^a Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35^a. Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41^a Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48^a Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52^a Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 2000, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Participante

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

SEXTA. DEL PROTOCOLO: "EL INSTITUTO" conviene previamente con el **"EL PATROCINADOR"**, que los procedimientos establecidos en **"EL PROTOCOLO"**, mediante el cual se desarrollará **"EL PROTOCOLO"**, se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo D**, 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

SEPTIMA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**, mismo que forma parte integrante en el Convenio como anexo B.

OCTAVA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INSTITUTO" se compromete a que durante la realización de **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**, 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 Armonización (ICH)" de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.

NOVENA. RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES. Una

of the Agreement and prior instructions from the "CRO", "THE INSTITUTE" shall start recruiting Participants, as per "PROTOCOL" which is an integral part herein.

TENTH. CONSENT FROM THE INVESTIGATORS. Before any specific procedures of "PROTOCOL" are performed, the "INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE" shall obtain the written consent from "THE PARTICIPANT", which forms integral part of the Agreement as Attachment E. This obligation also applies to those subjects who are not eligible after the screening process.

The research method that shall be performed with "THE PARTICIPANT" is to obtain their consent, pursuant to the provisions of the applicable National and International laws and regulations.

ELEVENTH. COMPENSATION FOR DAMAGES CAUSED BY THE DRUG AND FOR LAWSUITS FILED DUE TO DAMAGES CAUSED BY THE DRUG AND/OR THE PROCEDURES OF "THE PROTOCOL": "

Indemnification responsibilities between Institution, Principal "INVESTIGATOR" and the "SPONSOR" may be negotiated in a separate agreement.

During the term of this Agreement, "SPONSOR" shall maintain such insurance coverage for Clinical trials and completed operations as required by applicable laws.

"CRO" expressly disclaims any liability in connection with the "STUDY DRUG", including any liability for any product claim arising out of a condition caused by or allegedly caused by the administration of such product except to the extent that such liability is caused by the negligence, willful misconduct or breach of this Agreement by "CRO".

TWELFTH. DRUGS AND SUPPLIES: "CRO" and "THE INSTITUTE" agree that "CRO" shall provide the drugs, materials and equipment needed for the conduct of "THE CLINICAL TRIAL" in the terms established herein.

Any drugs and materials supplied by "CRO" to "THE INSTITUTE" for the conduct of the "CLINICAL TRIAL" may not be used for any other purposes.

vez que inicie la vigencia del Convenio y bajo las instrucciones previas de la "CRO", "EL INSTITUTO" comenzará el reclutamiento de los Participantes, conforme a lo establecido en el "PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

DECIMA. CONSENTIMIENTO DE LOS INVESTIGADORES. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico de Protocolo, el INVESTIGADOR o la persona que designe "EL INSTITUTO", deberá obtener por escrito el consentimiento de "EL PARTICIPANTE", mismo que forma parte integrante del Convenio como Anexo E. Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con "EL PARTICIPANTE" es obtener su consentimiento, de acuerdo a lo previsto en las leyes y regulaciones nacionales e internacionales correspondientes.

DECIMA PRIMERA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO Y POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO":

Las responsabilidades de Indemnización entre la Institución, el INVESTIGADOR y el PATROCINADOR se negociarán en un acuerdo por separado.

Durante la vigencia del presente contrato, el PATROCINADOR mantendrá una cobertura de seguro para ensayos clínicos y operaciones completadas según lo requerido por las leyes aplicables.

La "CRO" expresamente se deslinda de toda responsabilidad relacionada con el medicamento del estudio, incluyendo cualquier responsabilidad respecto al reclamo de cualquier producto que surja por un padecimiento causado o que se alegue fue causado por la administración de dicho producto, excepto en la medida en la que dicha responsabilidad sea el resultado de negligencia, mala conducta intencional o violación del presente Convenio por parte de la "CRO".

DÉCIMA SEGUNDA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: La "CRO" conviene con "EL INSTITUTO" que proporcionará los fármacos, materiales y equipos necesarios para la conducción de "EL ESTUDIO CLÍNICO", en los términos establecidos por éste.

Todo medicamento y material suministrado por la "CRO" a "EL INSTITUTO" para realizar "EL ESTUDIO CLÍNICO" no podrá ser utilizado para ningún otro fin.

The drug and materials supplied by "CRO" shall be stored by "THE INSTITUTE" in a dry, safe and locked place.

"THE INVESTIGATOR" shall be responsible for the accountability of the drug received from "CRO" to be administered to "THE PARTICIPANTS"

THIRTEENTH. BAILMENT AND MAINTENANCE OF CRITICAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: "THE INSTITUTE" and "CRO" agree that "THE INSTITUTE" shall maintain the documents categorized by the national and international regulations as critical and source documents of all "THE PARTICIPANTS" in "THE CLINICAL TRIAL" including medical records, for a period of 5 years, from the completion of "THE CLINICAL TRIAL".

FOURTEENTH. INTELLECTUAL PROPERTY: In case "THE SPONSOR" is a company pertaining to the pharmaceutical industry; all forms, reports, contents and information generated as a result of "THE CLINICAL TRIAL" shall be the sole property of the "SPONSOR" and, therefore, no royalties shall be provided to "THE INSTITUTE", or "THE INVESTIGATOR".

Any data, information, documents, inventions and discoveries, that may constitute rights and that result from or are generated from the conduct of "THE CLINICAL TRIAL", shall be the exclusive property of the "SPONSOR".

In the event any inventions or improvements derive from "THE CLINICAL TRIAL" the "SPONSOR" shall have the right to request on its behalf the registration thereof to the competent authorities, thus "THE INSTITUTE" shall provide to the "CRO" or "SPONSOR" all the information and/or documentation required for that purpose.

FIFTEENTH. CONFIDENTIALITY: All information (including, but not limited to, documents, descriptions, data, CRFs, photographs, videos and instructions), and materials (including, but not limited to, the "STUDY DRUG" provided to the "INSTITUTE" or "INVESTIGATOR" by the "CRO", "SPONSOR", or their agents, (whether verbal, written or electronic), and all data, reports and information, relating to "THE CLINICAL TRIAL" or its progress (hereinafter, the "Confidential Information") shall be the property of the "SPONSOR".

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" agree to maintain strict confidentiality with respect to the activities and the information mutually provided, derived from the execution of "THE CLINICAL TRIAL" and this Agreement, therefore, they may not be disclose to

El medicamento y material suministrado por la "CRO" 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 la "CRO" para aplicarse a "LOS PARTICIPANTES".

DÉCIMA TERCERA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL INSTITUTO" conviene con la "CRO" que se compromete a mantener los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos "LOS PARTICIPANTES" de "EL ESTUDIO CLÍNICO", entre otros los expedientes clínicos, por un período de 5 años, a partir de la conclusión de "EL ESTUDIO CLÍNICO".

DÉCIMA CUARTA. PROPIEDAD INTELECTUAL: En caso de que "EL PATROCINADOR" sea una persona moral perteneciente a la industria farmacéutica; todos los formatos, reportes, contenidos e información que sean generados como resultado de "EL ESTUDIO CLÍNICO" serán propiedad exclusiva del "PATROCINADOR" y por lo tanto no otorgará regalía alguna ni a "EL INSTITUTO", ni a "EL INVESTIGADOR".

Cualquier dato, información, documento, invento y descubrimiento, que pudiera constituir derechos y que resultara o se generara de la realización de "EL ESTUDIO CLÍNICO" será propiedad exclusiva del "PATROCINADOR".

En el supuesto de que de "EL ESTUDIO CLÍNICO" se deriven invenciones o mejoras, el "PATROCINADOR" tendrá el derecho de solicitar a su nombre el registro de las mismas ante las autoridades competentes, por lo que "EL INSTITUTO" le proporcionará a la "CRO" o al "PATROCINADOR" toda información y/o documentación que requiera para tal efecto.

DÉCIMA QUINTA. CONFIDENCIALIDAD: Toda información (incluyendo de manera enunciativa más no limitativa, documentos, descripciones, datos, CRF, fotografías, videos e instrucciones), y materiales (incluyendo de manera enunciativa más no limitativa, el Medicamento del Estudio proporcionado al INSTITUTO o el INVESTIGADOR por parte de la "CRO", el "PATROCINADOR", o sus agentes, (ya sea en forma oral, escrita o electrónica), y todos los datos, informes e información, relacionados con "EL ESTUDIO CLÍNICO" o su progreso (en lo sucesivo la "Información Confidencial") será propiedad del "PATROCINADOR".

"EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución de "EL ESTUDIO CLÍNICO" y del presente

third parties and shall only be disclosed to the employees or collaborators that shall know it due to their involvement in **"THE CLINICAL TRIAL"**. **"THE INSTITUTE"** and **"the INVESTIGATOR"** are obliged to maintain confidential and not to disclose Confidential Information unless they have written approval from the **"CRO"** or **"SPONSOR"**, even upon the termination of this Agreement.

The information shall not be confidential and, hence, shall not be subject to the provisions of this clause, if:

- (a) It was publicly available before the date of disclosure of Confidential Information to **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"**;
- (b) It becomes publicly available through publication or otherwise, except for an unauthorized act or omission by **"THE INVESTIGATOR"** or **"THE INSTITUTE"**; or
- (c) **"THE INVESTIGATOR"** or **"THE INSTITUTE"** acquires the information directly or indirectly from a third party that has the right to disclose such information, and it is evidenced in writing as so; or
- (d) It is required to be disclosed by the laws or regulations or an enforcement order, in which case **"THE INVESTIGATOR"** and/or **"THE INSTITUTE"** shall notify **"THE CRO"** and **"THE SPONSOR"** immediately of such a disclosure request, and shall take the reasonable steps to limit the field of action of the disclosure.

The confidentiality liability shall be effective indefinitely pursuant to the provisions set forth in the Federal Transparency and Access to Public Government Information Law, being effective from the signature of this Agreement and shall conclude until such information becomes publicly available.

Both prior to and during the course of **"THE CLINICAL TRIAL"**, **"THE INVESTIGATOR"** and his/her Study personnel 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, and educational background for the following purposes: (i) the conduct of clinical trials, (ii) verification by governmental or regulatory agencies, **"SPONSOR"**, **"CRO"**, their agents and affiliates, (iii) compliance with legal and regulatory requirements, (iv) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that serve a comparable purpose; and (v) storage in databases to facilitate the selection of **"THE INVESTIGATOR"**s for future clinical trials. Names of members of **"THE INVESTIGATOR"**s and **"THE INSTITUTE"**s staff may be processed in **"CRO"**s study contacts database for study-related purposes only. **"SPONSOR"** shall be the data controller for such

Convenio, por lo que no se podrá revelar a terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**. **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** están obligados a mantener la confidencialidad y no difundir la Información Confidencial a menos que cuenten con la aprobación por escrito de la **"CRO"** o el **"PATROCINADOR"** incluso después de la terminación del presente Convenio.

La información no será confidencial y, por ende, no estará sujeta a las disposiciones de la presente cláusula, si:

- (a) se hiciera del conocimiento de **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** antes de la fecha de revelación de la Información Confidencial;
- (b) Se hiciera pública a través de la publicación o de otro modo, excepto por un acto no autorizado u omisión por parte de **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"**; o
- (c) **"EL INSTITUTO"** o **"EL INVESTIGADOR"** adquiere la información directa o indirectamente de un tercero que tenga derecho a divulgar dicha información, y cuenta con evidencia escrita; o
- (d) Las leyes y las regulaciones o una orden ejecutoria requieren su revelación, en cuyo caso **EL INSTITUTO** y/o **"EL INVESTIGADOR"** notificarán a la **"CRO"** y al **"PATROCINADOR"** de inmediato sobre dicho requerimiento y tomarán las medidas razonables para limitar el campo de acción de la revelación.

La obligación de confidencialidad tendrá una vigencia indefinida en términos de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

Tanto antes como durante el transcurso de **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**, a **"EL INVESTIGADOR"** y a su personal del estudio se les podrá solicitar proporcionar información personal. Esta información cae dentro del alcance de la ley y las regulaciones relacionadas con la protección de la información personal. En el caso de **"EL INVESTIGADOR"**, esta información personal podrá incluir nombres, información de contacto, experiencia laboral y certificaciones profesionales, publicaciones, currículum vitae y estudios para los siguientes propósitos: (i) la conducción de estudios clínicos, (ii) verificación por parte de agencias gubernamentales o regulatorias, el **"PATROCINADOR"**, la **"CRO"**, sus agentes y filiales, (iii) apego con los requerimientos legales y regulatorios, (iv) publicación en www.clinicaltrials.gov y sitios de Internet y bases de datos que cumplen un propósito comparable; y (v) almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección

personal data except that, if "CRO" deals with any personal data under this Agreement in the manner of a data controller, "CRO" shall be the data controller of such personal data to the extent of such dealings. "CRO" may process "personal data", as defined in the Data Protection Directive 95/46/EC and applicable legislation enacted under the same or equivalent/similar national legislation (collectively "Data Protection Legislation"), of "THE INVESTIGATOR" and "THE INVESTIGATOR"'s and "THE INSTITUTE"'s staff for study-related purposes and all such processing will be carried out in accordance with the Data Protection Legislation.

SIXTEENTH. PUBLICATION OF RESULTS: Upon the completion of the professional medical, laboratory and clinical trial services provided for the conduct of "THE CLINICAL TRIAL", "THE INVESTIGATOR" shall provide the "THE INSTITUTE" and "CRO" with the results obtained from "THE CLINICAL TRIAL". "SPONSOR" acknowledges the right of the "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" to publish the results of the research in the Mexican Republic. However, before any publications are made, the "THE INSTITUTE" shall previously obtain in writing the considerations issued by the "THE SPONSOR".

"THE INVESTIGATOR" and/or "THE INSTITUTE" shall submit reports and other presentation materials and/or publications to the "SPONSOR" so that "SPONSOR" may issue its considerations, within at least sixty (60) calendar days before the publication or presentation, and "SPONSOR" shall be bounded to answer within sixty (60) calendar days following such request.

SEVENTEENTH. QUALITY CONTROL, ASSURANCE AND QUALITY ASSURANCE AUDITS: "THE SPONSOR" and "THE INSTITUTE" agree that it is its responsibility to designate qualified personnel, who shall be responsible for quality control and assurance of "THE CLINICAL TRIAL"; therefore, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall give access to all the information resulting from "THE CLINICAL TRIAL", including all the documents that were used as original source of the information, such as medical records, images, laboratory reports, etc.

Whenever needed, "THE INVESTIGATOR" shall make available any data and documents requested to the regulatory or health authority, or to other governmental agencies, for inspection or audit,

de "INVESTIGADORES" para futuros estudios clínicos. Los nombres de los miembros del personal de "EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" podrán procesarse en la base de datos de contactos del estudio de la "CRO" sólo para los propósitos del estudio. El "PATROCINADOR" será el controlador de los datos de dicha información personal excepto que, la "CRO" funja como controlador de datos respecto a cualquier información personal bajo el presente Convenio, la "CRO" será el controlador de los datos de dicha información personal en la medida de dicho acordado. La "CRO" podrá procesar la "información personal", según lo definido en la Directiva de Protección de Datos 95/46/EC y la legislación aplicable promulgada bajo la misma legislación nacional o una equivalente/similar (en conjunto "Legislación para la Protección de la Información"), de "EL INVESTIGADOR" y del personal de "EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" para los propósitos del estudio y dicho procesamiento se llevará a cabo de conformidad con la Legislación para la Protección de la Información.

DECIMA SEXTA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: Después de la conclusión las consultas médicas, laboratorio y estudios clínicos prestados para la realización de "EL ESTUDIO CLÍNICO", "EL INVESTIGADOR" le proporcionará a "EL INSTITUTO" y a la "CRO" los resultados obtenidos en "EL ESTUDIO CLÍNICO". El "PATROCINADOR" reconoce el derecho de "EL INSTITUTO" y de "EL INVESTIGADOR" a publicar los resultados de la investigación en la República Mexicana. Sin embargo, antes de realizar cualquier publicación, "EL INSTITUTO" obtendrá con antelación las consideraciones de "EL PATROCINADOR" por escrito.

"EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" presentarán informes y demás materiales de presentación y/o publicaciones al "PATROCINADOR" para que éste pueda emitir sus consideraciones, dentro de al menos sesenta (60) días naturales antes de la publicación o presentación, y el "PATROCINADOR" estará obligado a responder dentro de los sesenta (60) días naturales posteriores a dicha solicitud.

DECIMA SEPTIMA. 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 de "EL ESTUDIO CLÍNICO", por lo que "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" facilitaran el acceso a toda información resultante de "EL ESTUDIO CLÍNICO", incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

Siempre que sea necesario, "EL INVESTIGADOR" le entregará cualquier información o documento solicitado a la autoridad regulatoria o sanitaria, o a otras agencias

as applicable. Whenever **"THE INVESTIGATOR"** becomes aware that any data or documents will be subject of an inspection or audit by a regulatory authority or other governmental agencies, **"THE INVESTIGATOR"** shall inform **"THE INSTITUTE"** and **"CRO"** and **"SPONSOR"** immediately, so that **"CRO"** and **"SPONSOR"** can be part and supports the compliance of such requirements.

When **"THE INVESTIGATOR"** is not previously notified of the inspection or audit, **"THE INVESTIGATOR"** shall inform such requisition or audit to **"THE INSTITUTE"** and **"CRO"** and **"SPONSOR"** as soon as possible upon awareness. **"THE INVESTIGATOR"** shall provide **"THE INSTITUTE"**, **"SPONSOR"**, and **"CRO"** with copies of any document received with respect to that information provided to a regulatory authority or to any other governmental agency. **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** will make reasonable efforts to separate, and not disclose, all confidential materials that are not required to be disclosed during such inspections. **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** will provide **"CRO"** and **"SPONSOR"** with the results provided by the governmental or regulatory authority of any such review, audit or inspection. Information obtained from such inspections may be shared with **"SPONSOR"**. When data are reviewed by an on-site and scheduled visit of **"CRO"**, **"SPONSOR"** or a Sponsor-designated representative, **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** shall have all reasonably available data obtained through the preceding day complete and ready for evaluation.

When given reasonable notice, **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** agree to allow authorized **"CRO"** and **"SPONSOR"** personnel and their designates direct access to **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"**'s records relating to the **"THE CLINICAL TRIAL"** including subject medical records, for monitoring, auditing, and inspection purposes.

"PARTICIPANTS" in **"THE CLINICAL TRIAL"**, shall be informed that their data may be reviewed at any time by the staff designated by **"SPONSOR"** and by the appropriate authorities, both national and international.

Anonymity of **PARTICIPANTS** in **"THE CLINICAL TRIAL"** shall be respected in compliance with the ethical standards and the applicable regulations.

EIGHTEENTH. GENERATION AND TRANSFER OF CLINICAL

gubernamentales, para su inspección o auditoría, según sea el caso. Siempre que **"EL INVESTIGADOR"** tenga conocimiento de que cualquier información o documento será sujeto de inspección o auditoría por parte de una autoridad regulatoria u otras agencias gubernamentales, **"EL INVESTIGADOR"** informará a **"EL INSTITUTO"** y la **"CRO"** y el **"PATROCINADOR"** de inmediato, de modo que la **"CRO"** y el **"PATROCINADOR"** puedan ser parte y apoyar dichos requerimientos.

Cuando a **"EL INVESTIGADOR"** no se le notifique con anticipación de la inspección o auditoría, **"EL INVESTIGADOR"** informará de dicha requisición o auditoría a **"EL INSTITUTO"** y la **"CRO"** y el **"PATROCINADOR"** tan pronto como sea de su conocimiento. **"EL INVESTIGADOR"** le proporcionará a **"EL INSTITUTO"**, el **"PATROCINADOR"**, y la **"CRO"** copias de cualquier documento recibido con respecto a la información que se le proporcione a una autoridad regulatoria o a cualquier otra agencia gubernamental. **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** harán lo posible para separar, y no revelar, todos los materiales confidenciales cuya revelación no se requiera durante dichas inspecciones. **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** le entregarán a la **"CRO"** y al **"PATROCINADOR"** los resultados proporcionados por la autoridad gubernamental o regulatoria de dicha revisión, auditoría o inspección. La información obtenida de dichas inspecciones podrá compartirse con el **PATROCINADOR**. Cuando la información se revisen durante una visita in situ y programada de la **"CRO"**, el **"PATROCINADOR"** o un representante designado por el **PATROCINADOR**, **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** tendrán disponibles todos los datos razonables obtenidos hasta el día anterior completos y listos para su evaluación

Cuando se tenga conocimiento con antelación, **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** aceptan permitirle al personal autorizado de la **"CRO"** y del **"PATROCINADOR"** y a sus delegados acceso directo a los expedientes de **EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** que estén relacionados con **"EL ESTUDIO CLÍNICO"** incluyendo los expedientes médicos de los sujetos, para efectos de monitoreo, auditoría e inspección.

"LOS PARTICIPANTES" en **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**, serán informados que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por **"EL PATROCINADOR"** y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.

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

DECIMA OCTAVA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE

DATA: "THE PARTIES" agree **"THE INVESTIGATOR"** shall record and document in the clinical records, all the information transferred to the case report form, except for the information specified in writing by **"SPONSOR"** and that is found in the documentation plan of **"PROTOCOL"**. The information transferred to the case report form shall be sent to the data recollection center, within the times specified by **"SPONSOR"**.

NINETEENTH. CORRECTION OF CLINICAL DATA: "THE INSTITUTE" and **"SPONSOR"** agree that, in case of omissions, errors or ambiguities in the clinical data transferred, the **"SPONSOR"** shall send to **"THE INVESTIGATOR"** a report of the data which must be reevaluated or corrected. **"THE INVESTIGATOR"** shall address and answer this report within the times specified by the **"SPONSOR"**.

TWENTIETH. REPORT OF SERIOUS ADVERSE EVENTS: "THE INSTITUTE" and **"THE INVESTIGATOR"** shall report the events that according to the "International Conference of Harmonization (ICH)" and Good Clinical Practice Guidelines, as well as **"PROTOCOL"**, considered as adverse events, from the beginning and throughout the development of **"THE CLINICAL TRIAL"**. The report of these adverse events shall be performed within a period no longer than 24 hours after **"THE INVESTIGATOR"** and/or **"THE INSTITUTE"** become aware of the event.

TWENTY FIRST. LABOR LIABILITY: "THE INVESTIGATOR" and **"SPONSOR"** agree that it is expressly understood, recognized and agreed that each one of **"THE PARTIES"** herein, are and shall be the employers of the employees involved in **"THE CLINICAL TRIAL"** and, therefore, each one of **"THE PARTIES"** independently, are and shall be responsible of their staff with respect to wage payment, benefits, contributions, severance or other compensations, liabilities payable to their respective employees as a result of the activities they perform under this Agreement.

"THE INSTITUTE" and **"THE INVESTIGATOR"** will act as independent contractors, and shall not be considered the employees or agents of the **"CRO"** or the **"SPONSOR"**. Neither the **"CRO"** nor the **"SPONSOR"** shall be responsible for any employee benefits, pensions, workers' compensation, withholding contributions to the social security and health system or employment-related taxes as to the **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"**. It is agreed by the parties that no labor relationship exists between the **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** and **"CRO"**.

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 del **"PROCOLO"**. 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"**.

DECIMA NOVENA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: "EL INSTITUTO" conviene con el **"PATROCINADOR"**, que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, el **"PATROCINADOR"** enviará a **"EL INVESTIGADOR"** un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. **"EL INVESTIGADOR"** atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por el **PATROCINADOR**.

VIGÉSIMA. 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 al **"PROCOLO"**, se consideren como eventos adversos, a partir del inicio y durante el desarrollo de **"EL ESTUDIO CLÍNICO"**. El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24:00 horas después de que **"EL INVESTIGADOR"** y/o **"EL INSTITUTO"** hayan tenido conocimiento del evento.

VIGÉSIMA PRIMERA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INVESTIGADOR" conviene con el **"PATROCINADOR"** que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de **"LAS PARTES"** de este Convenio, son y serán los patrones de sus empleados que participen en **"EL ESTUDIO CLÍNICO"** 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.

"EL INSTITUTO" y **"EL INVESTIGADOR"** actuarán como contratistas independientes y no se les considerará como empleados ni agentes de la **"CRO"** o de **"PATROCINADOR"**. Ni la **"CRO"** ni el **"PATROCINADOR"** serán responsables de ninguna prestación laboral, pensión, aportación laboral, retención de contribuciones para el seguro social y sistema de salud o impuesto relacionado con el empleo de **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"**. Las partes acuerdan que no existe ninguna relación laboral entre **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** y la **"CRO"**.

TWENTY SECOND. INTEGRITY AND INTERPRETATION OF THE AGREEMENT: "THE PARTIES" agree that the terms and conditions of this Agreement and the Exhibits herein constitute the entire agreement between "THE PARTIES" and replaces any and all assertions, statements, or agreements previous and present, verbal or written, entered by and between "THE PARTIES" with respect to the object herein, and any agreement or contract recent or subsequent may amend or extend or bound "THE PARTIES", unless it is in writing and signed by the representatives duly authorized of "THE PARTIES". It is expressly agreed by "THE PARTIES" that this instrument and the Exhibit A herein, constitute the sole Agreement between "THE PARTIES" and that there are no other agreement or contracts between them, of any kind, nature or description, express or implicit, verbal or of any other nature that are not included hereto.

TWENTY THIRD. ASSIGNMENT: "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall not assign or transfer any rights or obligations under this Agreement without the written consent of "CRO", "THE SPONSOR" and "THE INSTITUTE"

TWENTY FOURTH. TERMINATION CASUES: "CRO" may terminate this Agreement effective immediately upon written notice to "THE INSTITUTE". "THE INSTITUTE" may terminate this Agreement for CRO's material breach if such breach remains uncured for a period of thirty (30) days after written notice.

Upon the reception of the notice or termination of the Agreement, "THE INVESTIGATOR" is obliged to immediately suspend the enrollment of patients, stop the conduct of "THE CLINICAL TRIAL", follow the specified termination procedures, ensure that any required subject follow-up procedures are completed, and make all reasonable efforts to minimize further costs. The Investigational Product and equipment shall be inventoried and returned to "THE CRO", at the expense of the "CRO". "CRO" shall make a final payment for visits or milestones properly performed pursuant to this Agreement in the amounts specified in Exhibit C; provided, however, that ten percent (10%) of this final payment will be withheld until final acceptance by "SPONSOR" of all subject CRF pages and all data clarifications issued and satisfaction of all other applicable conditions set forth in the Agreement.

The termination or expiration of this Agreement to provide professional medical, laboratory and clinical trial services for the

VIGÉSIMA SEGUNDA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO: "LAS PARTES" convienen que los términos y condiciones de este Convenio y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre "LAS PARTES" y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre "LAS PARTES" con respecto a la materia del presente documento, y ningún convenio o acuerdo reciente o subsiguiente podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para "LAS PARTES", a menos que el mismo se realice por escrito y sea firmado por los representantes debidamente autorizados de "LAS PARTES". Está expresamente acordado por "LAS PARTES" que este documento y su Anexo A, constituye el único Convenio entre "LAS PARTES" y que no existen otros convenios o acuerdos entre las mismas, de ningún tipo, naturaleza o descripción, expresos o implícitos, orales o de otra naturaleza que no se hubieran incorporado en el presente documento.

VIGÉSIMA TERCERA. CESIÓN: "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" no cederán ni transferirán ninguno de los derechos u obligaciones estipulados en el presente Convenio sin el consentimiento escrito de la "CRO", "EL PATROCINADOR" y "EL INSTITUTO".

VIGÉSIMA CUARTA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: La "CRO" podrá rescindir el presente Convenio, rescisión efectiva inmediatamente después de la notificación por escrito a "EL INSTITUTO". "EL INSTITUTO" podrá rescindir el presente Convenio por una violación importante de la CRO si dicha violación no se corrige por un periodo de treinta (30) días posterior a la notificación escrita.

Después de la recepción del aviso o rescisión del Convenio, "EL INVESTIGADOR" está obligado a suspender de inmediato la inscripción de pacientes, detener la realización de "EL ESTUDIO CLÍNICO", seguir los procedimientos de terminación especificados, asegurarse de que todos los procedimientos de seguimiento de los sujetos requeridos se realicen y hacer todo lo posible para minimizar más costos. El Producto en Investigación y el equipo deberán inventariarse y devolverse a "LA CRO", a expensas de esta última. La "CRO" realizará un pago final por las visitas o hitos que se hubieran realizado en forma adecuada de conformidad con el presente Convenio en los montos especificados en el Anexo C; sin embargo, el diez por ciento (10%) de este pago final se retendrá hasta la aceptación final por parte del PATROCINADOR de todas las hojas de las CRF de los sujetos y todas las aclaraciones de los datos emitidos y la satisfacción de las demás condiciones correspondientes estipuladas en el presente Convenio.

La rescisión o expiración del presente Convenio para la prestación de servicios médicos profesionales, de laboratorio

conduct of "THE CLINICAL TRIAL" shall not affect the rights and obligations of the parties that had been acquired before the date of the termination.

The parties agree that they shall be exempt from any obligations due to acts of God or force majeure, that is, by any present or future event whether it is an act of nature, that is beyond the control of will, that may not be foreseen or even if foreseen, may not be prevented. In such situations, the parties shall review by mutual agreement the progress of the works to establish the basis of a settlement; the parties agree to early terminate this Agreement via written notification to the other party within a period no longer than 5 (five) working days, from the day when the act of God or force majeure occurred.

In the event of termination, payments will be made for all work that has been performed up to the date of termination as specified in this paragraph and shall be limited to reasonable non-cancelable costs which were incurred by "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" in connection with "THE CLINICAL TRIAL" as required under the "PROTOCOL" and Attachment C. If any payments made up to the effective date of termination exceed the amount owed for work performed under the "PROTOCOL", "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" agree to return the excess balance to the "CRO". Neither "CRO" nor the "SPONSOR" shall be responsible to "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" for any lost profits, lost opportunities, or other consequential damages.

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" understand and agree that if "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" have not enrolled at least one (1) subject after 100 days of initiation visit, then "THE CRO" may terminate this Agreement in accordance with Clause Twenty fourth of the Agreement.

TWENTY FIFTH. EXHIBITS: The following exhibits are part of the Agreement:

- Exhibit A: Sanitary Authorization for Research (COFEPRIS)**
- Exhibit B: Authorization of Ethics and Research Committees**
- Exhibit C: Budget & Compensation Schedule**
- Exhibit D: Research Protocol**
- Exhibit E: Informed Consent**
- Exhibit F: Delegation Letter**

TWENTY SIXTH. ADDRESSES: Any and all notices and notifications to and from "THE PARTIES" in connection with this Agreement shall be in writing and shall be sent by certified courier with acknowledgment of receipt or through any other means which

y de estudios clínicos para la conducción de "EL ESTUDIO CLÍNICO" no afectará los derechos y las obligaciones de las partes que se hubieran adquirido antes de la fecha de rescisión.

Las partes aceptan que se les exige de cualquier obligación debido a causas naturales y de fuerza mayor, es decir, cualquier evento presente o futuro ya sean causas naturales, que esté fuera de control, que no pueda preverse o que incluso si pudiera preverse, no pueda impedirse. En dichas circunstancias, las partes revisarán por mutuo acuerdo el avance de los trabajos para establecer las bases de un acuerdo; las partes aceptan rescindir en forma anticipada el presente Convenio a través de notificación escrita dirigida a la otra parte dentro de un periodo que no exceda los 5 (cinco) días laborales, a partir del día en el que la causa natural o de fuerza mayor suceda.

En caso de rescisión, los pagos se realizarán para todos los trabajos que se hubieran realizado hasta la fecha de la rescisión según lo especificado en este párrafo y estarán limitados a los costos razonables no cancelables incurridos por "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" con relación a "EL ESTUDIO CLÍNICO" y a lo requerido en el "PROTOCOLO" y contemplado en el Anexo C. Si cualquiera de los pagos realizados hasta la fecha de entrada en vigor de la rescisión fuera mayor al monto debido realizado de conformidad con el "PROTOCOLO", "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" aceptan devolver el excedente a la "CRO". Ni la "CRO" ni el "PATROCINADOR" serán responsables ante "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" por la pérdida de utilidades, pérdida de oportunidades u otros daños o perjuicios consecuentes.

"EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" entienden y aceptan que si "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" no han inscrito al menos a un (1) sujeto después de 100 días de la visita de inicio, "LA CRO" podrá dar por terminado el presente Convenio de conformidad con la Cláusula Vigésima Cuarta de este instrumento.

VIGÉSIMA QUINTA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los siguientes anexos:

- Anexo A: Autorización Sanitaria de la Investigación (COFEPRIS)**
- Anexo B: Autorización del Comité de Ética e Investigación.**
- Anexo C: Presupuesto y Cronogramas de Pagos.**
- Anexo D: Protocolo de Investigación.**
- Anexo E: Consentimiento Informado.**
- Anexo F: Carta de Delegación de Responsabilidades**

VIGÉSIMA SEXTA. 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

ensure that the addressee receives such notifications. For the aforementioned purposes, "THE PARTIES" state that their addresses are the following:

The CRO: 4820 Emperor Boulevard, Durham, North Carolina 27703

The institute: That the address of the institute is located at calle de Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.

The investigator: Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.

TWENTY SEVENTH. JURISDICTION AND COMPETENCE: For the interpretation and performance of this Agreement, as well as for any matters that are not expressly stipulated herein, "THE PARTIES" submit to the jurisdiction of the Federal Courts of Mexico City, therefore waiving any right to any other venue by reason of any present or future domicile or proximity.

This instrument being read and "THE PARTIES" hereby acknowledging the scope and contents herein, sign and ratify this Agreement in four counterparts in Mexico City, Federal District on

20 / JUNIO / 2014

Deborah Martinez Baños

otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, "LAS PARTES" señalan como sus domicilios los siguientes:

La CRO: 4820 Emperor Boulevard, Durham Carolina del Norte 27703

El INSTITUTO: Que el INSTITUTO tiene su domicilio en la calle de Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F.

El INVESTIGADOR: Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F.

VIGÉSIMA SEPTIMA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA: Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, "LAS PARTES" se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales de 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 sobre su alcance y contenido, lo firman y ratifican por cuadruplicado en la Ciudad de México, Distrito Federal el

20 / JUNIO / 2014

Deborah Martinez Baños

BY "CRO" ON BEHALF OF "THE SPONSOR"

Robin Rhaneey

Robin Rhaneey
Associate Director
Regulatory and Start Up
Integrated Site Services

16 JUL 2014

BY THE INSTITUTE

DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ.
GENERAL DIRECTOR

BY "THE INVESTIGATOR"

Deborah María Martínez Baños

Dra. Deborah María Martínez Baños

POR LA "CRO" EN REPRESENTACION DE "EL PATROCINADOR"

Robin Rhaneey

Robin Rhaneey
Associate Director
Regulatory and Start Up
Integrated Site Services

16 JUL 2014

POR EL INSTITUTO

DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ.
DIRECTOR GENERAL

POR "EL INVESTIGADOR"
RESPONSABLE DEL PROYECTO

Deborah María Martínez Baños

Dra. Deborah María Martínez Baños

THIS PAGE NUMBERED AS 24 IS AN INTEGRAL PART OF THE AGREEMENT TO CONDUCT A "CLINICAL TRIAL" IN THE HEALTH FIELD, ENTERED BY AND BETWEEN THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", WITH "CRO" REPRESENTING THE SPONSOR, AND THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY **Dra. Deborah María Martínez Baños** EN ACTING AS INVESTIGATOR RESPONSIBLE FOR THE PROJECT.

Mexico City

ESTA HOJA MARCADA CON EL NÚMERO 24 ES PARTE INTEGRANTE DEL CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN "ESTUDIO CLINICO", O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, QUE CELEBRAN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", CON LA CRO EN REPRESENTACIÓN DEL PATROCINADOR, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA **Dra. Deborah María Martínez Baños** EN SU CALIDAD DE INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO.

México, D.F.

Exhibit A / Adjunto A

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



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

Cofepris
Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios

Quintiles México, S. de R.L. de C.V.
Insurgentes Sur No. 664, Piso 7, C.P. 03100
México, Distrito Federal.

133300912X2837/2014
México, D.F., a 08 de abril de 2014.

En respuesta a solicitud con número de ingreso 133300912X2837 de fecha 18 de diciembre de 2013 recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto, 8°, 14° y 16° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17°, 39° fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1°, 2°, 3°, 15°, de la Ley Federal de Procedimientos Administrativos; 1°, 3° fracciones I, XXII y XXV, 4° fracción III, 13° Apartado A fracciones IX y X, 17° bis fracción IV, 102°, 194° último párrafo, 194° bis, 204°, 262°, 315°, 316°, 317° bis, 317° bis 1, 318° y 319° del Título Décimo Cuarto, 368° y 371° de la Ley General de Salud; 1°, 2° inciso C fracción X y 36° del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7°, 13°, 14°, 16°, 21°, 22°, 62°, 64°, 67°, 73°, 98° y 116° fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1°, 155°, 156° y 184° del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4° fracción II inciso c y 14° fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7°, 8°, 9°, 10° y 11° del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 01 de julio de 2013.

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

Título	"Ensayo en fase III, abierto, aleatorizado, de Cartizomib, Melfalán y Prednisona frente a Bortezomib, Melfalán y Prednisona en pacientes no aptos para trasplante con Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico".
No. de protocolo	2012-005
Patrocinador	Onyx Therapeutics, Inc.
Autorización inicial	133300410A0308/2013.

Centro(s) de investigación participante(s):

- 1) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, C.P. 14000, México, Distrito Federal.
Institución para la atención de urgencias médicas: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, C.P. 14000, México, Distrito Federal.
Investigador principal: Dra. Deborah María Martínez Baños.
Comité de Ética en Investigación (CEI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, C.P. 14000, México, Distrito Federal.
Dictamen avalado por: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité.
Fecha: 11 de noviembre de 2013.

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

1. Información para el Paciente y Forma de Consentimiento Informado: Protocolo 2012-005, México, Versión 2.3, Final, 09 de Octubre de 2013. Personalizado para el centro.

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

CAS-DEAPE

COF 009403

Oficina No. 14, Cal Mándala Del Benito Juárez México DF, C.P. 03810



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, C.P. 03100
México, Distrito Federal.

133300912X2837/2014
México, D.F., a 08 de abril de 2014.

2. Información para el Paciente y Forma de Consentimiento Informado-Genética: protocolo 2012-005, México, Versión 2.1 Final, 18 de Septiembre de 2013. Personalizado para el centro.
3. Información para el paciente y forma de autorización-Pareja embarazada-Protocolo 2012-005, México, Versión 1.1, Final, 18 de Septiembre de 2013. Personalizado para el centro.

Documentos aprobados para el centro arriba citado de acuerdo al dictamen del CEI revisor en concordancia con el oficio 133300410A0308/2013:

1. Protocolo de Estudio Clínico, Enmienda 1, 20 Marzo 2013. Español.
2. Carta aclaratoria referente al protocolo, de fecha 31 Enero 2013. Español.
3. Carta de aclaración del protocolo No. 2, de fecha 20 Febrero 2013. Español.
4. Manual para el investigador Carfilzomib, Versión 11, 22 de Agosto de 2012. Español.
5. Tarjeta de paciente, versión 01 de fecha 18 de diciembre del 2012. Español.
6. Diario posológico del paciente, versión 01 de fecha 10 de Enero del 2013. Español.
7. Instrucciones sobre la medicación del estudio y el diario del paciente (Rama de tratamiento CMP), versión 01 de fecha 10 de Enero de 2013. Español.
8. Instrucciones sobre la medicación del estudio y el diario del paciente (Rama de tratamiento VMP), versión 01 de fecha 10 de enero de 2013. Español.
9. Preguntas sobre la utilización de recursos sanitarios, versión 1 de fecha 19 de diciembre del 2012. Español.
10. Cuestionario EORTC-QLQ-MY20, © Copyright 1999 EORTC Study Group on Quality of Life. Español.
11. Cuestionario EORTC-QLQ-C30 (version 3), © Copyright 1995 QLQ-C30 EORTC Quality of Life Group. Versión 3.0. Español

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

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

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

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

COMISIONADO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO

RQU

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

CAS-DEAPE

COF 009404

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

Exhibit B / Anexo B



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

México, D.F., A 11 DE NOVIEMBRE DE 2013.

DRA. DEBORAH MARTÍNEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
PRESENTE

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

2012-005
"Ensayo en fase III, abierto, aleatorizado, de carfilzomib, melfalán y prednisona frente a bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes no aptos para trasplante con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico"
REF. 1025

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:

1. Protocolo de Estudio Clínico, Enmienda 1, 20 Marzo 2013 (Español e Inglés)
2. Carta aclaratoria referente al protocolo, de fecha 31 Enero 2013 (Español e Inglés)
3. Carta de aclaración del protocolo No. 2, de fecha 20 Febrero (Español e Inglés)
4. Información para el Paciente y Forma de Consentimiento Informado: Protocolo 2012-005, México, Versión 2.3, Final, 09 de Octubre de 2013. Personalizado para el centro.
5. Información para el Paciente y Forma de Consentimiento Informado- Genética: Protocolo 2012-005, México, Versión 2.1, Final, 18 de Septiembre de 2013. Personalizado para el centro.
6. Información para el paciente y forma de autorización – Pareja embarazada – Protocolo 2012-005, México, Versión 1.1, Final, 18 de Septiembre de 2013. Personalizado para el centro
7. Manual para el Investigador Carfilzomib, versión 11, 22 de Agosto de 2012 (Español e Inglés)
8. Tarjeta de Paciente, versión 01 de fecha 18 de Diciembre de 2012 (Español e Inglés).

Vasco de Quiroga No.15
Colonia Sección XVI
Delegación Tlalpan
México, D. F. 14000
Tef. (52)54870900
www.incmnsz.mx





INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

- 9. Diario posológico del paciente, versión 01 de fecha 10 de Enero de 2013 (Español e Inglés)
- 10. Instrucciones sobre la Medicación del Estudio y el Diario del Paciente (Rama de tratamiento CMP), versión 01 de fecha 10 de Enero de 2013. (Español e Inglés).
- 11. Instrucciones sobre la Medicación del Estudio y el Diario del Paciente (Rama de tratamiento VMP), versión 01 de fecha 10 de Enero de 2013. (Español e Inglés)
- 12. Preguntas sobre la utilización de recursos sanitarios, versión 1 de fecha 19 de Diciembre de 2012. (Español e Inglés)
- 13. Cuestionario EORTC QLQ-MY20, ©Copyright 1999 EORTC Study Group on Quality of Life. (Español e Inglés)
- 14. Cuestionario EORTC QLC-C30 (version 3), © Copyright 1995 QLQ-C30 EORTC Quality of Life Group. Version 3.0 (Español e Inglés)

La vigencia de la aprobación termina el día 11 de Noviembre de 2014. Si la duración del 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.

ATENTAMENTE,

Signature of Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Signature of Dr. Arturo Galindo Fraga

DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Rubén Lisker Y., Director de Investigación
C.P. Martha Arredondo Urzúa, Jefe del Depto. C.F.E.I.

CAAS/AGF/MRC

22 NOV 2014
Signature



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**EXHIBIT C
BUDGET AND PAYMENT SCHEDULE**

A. Payment Terms

"CRO" will pay the Payee on a quarterly basis (January, April, July, and October), once the electronic Case Report Forms ("eCRFs") per PARTICIPANT are completed according to the attached budget. Each amount owed, including any Screening Failure that may be payable under this Agreement, will be paid based on previous quarterly enrollment information confirmed by the PARTICIPANT eCRFs that were received from the "THE INVESTIGATOR" OR "THE INSTITUTE", and that support the PARTICIPANT'S visits. Final payment will be made by "CRO" to the Payee after all information in the issued CRF pages has been clarified and finally accepted by the "SPONSOR", any pending regulatory documents required by "CRO" and/or the "SPONSOR" have been received and approved, any unused supplies have been returned to "CRO", and any other applicable conditions under the Agreement have been met.

Any expense or cost incurred by the "THE INVESTIGATOR" OR "THE INSTITUTE" in the fulfillment of this Agreement, and that is not specifically designated under this Agreement as reimbursable by "CRO" or the "SPONSOR" (including this Budget and Payment Schedule) is the sole responsibility of the "THE INVESTIGATOR" AND "THE INSTITUTE".

All the monetary amounts specified in this Agreement are expressed in United States Dollars (USD).

Serious and disabling violations to the Protocol are not payable under this Agreement.

B. Advance Payment

Prepayments will not be made.

C. Screening Failure

The reimbursement for the following screening procedures will be in the amount of 1088 Dollars (One thousand and eighty eight USD) in the event of a screening failure, which should not exceed one (1) paid screening failure for every three (3) randomized subjects. In order to be eligible for the screening Visit reimbursement, duly completed screening CRF pages and any additional information that "CRO" may require to properly document subject screening procedures should be presented.

Informed consent	24 Hour-urine collection
Demographic data	Adverse events
Medical and treatments	Concomitant

**ANEXO C
PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA DE PAGOS**

A. Condiciones de pago

Quintiles le pagará al Receptor del Pago trimestralmente (enero, abril, julio y octubre), una vez completados los Formularios de Reporte de Casos electrónicos ("eCRFs") por sujeto de acuerdo con el presupuesto adjunto. Cada importe debido, incluido cualquier Fracaso de Selección que deba pagarse en virtud de las condiciones de este Contrato, se pagará en función de los datos de inscripción de los 3 meses previos confirmados por los eCRF del sujeto que se hayan recibido del Sitio y que respalden las visitas del sujeto. El pago final lo hará Quintiles al Receptor del Pago en el momento de la aceptación final por parte del Patrocinador de todas las aclaraciones de datos de las páginas de los CRF emitidas, de la recepción y aprobación de cualquier documento regulatorio pendiente que requiera Quintiles y/o el Patrocinador, de la devolución de cualquier insumo no utilizado a Quintiles y del cumplimiento de todas las otras condiciones pertinentes estipuladas en el Contrato. Cualquier gasto o costo en el que incurra el Sitio en cumplimiento de este contrato que no esté específicamente designado como reembolsable por parte del Quintiles o del Patrocinador en virtud del Contrato (incluido este Presupuesto y Calendario de Pagos) es responsabilidad exclusiva del Sitio.

Todas las sumas especificadas en este Contrato están expresadas en dólares estadounidenses (USD).

Las violaciones considerables e inhabilitantes del Protocolo no son pagaderas en virtud de este Contrato.

B. Pago anticipado

No se hará ningún pago anticipado.

C. Fracaso de selección

El reembolso para los siguientes procedimientos de selección será por la suma de 1088 dólares (Mil ochenta y ocho USD) en el caso de un fracaso de selección, el cual no excederá un (1) fracaso de selección pagado a cada tres (3) sujetos aleatorizados. Para reunir los requisitos para el reembolso, se deben presentar las páginas de los eCRF de selección completas y cualquier información adicional que Quintiles pueda solicitar para documentar de manera apropiada los procedimientos de selección del sujeto.

Consentimiento informado	Recolección de orina de 24 horas
Datos demográficos	Eventos adversos
Antecedentes médicos/de	Medicamentos

history	medications	tratamientos	concomitantes
ECOG performance status	Study Coordinator	Estado de desempeño de ECOG	Coordinador del Estudio
Sample drawing in the central laboratory, including shipping and handling	Physician's Fees	Extracción en laboratorio central, incluido el envío y la manipulación	Honorarios del médico

Reimbursement for the following screening procedures will be made upon receipt of the supporting invoices for the amounts indicated below (including overhead expenses) in the event of a screening failure. In order to be eligible for reimbursement, the invoice should include the patient numbers, and must be submitted together with any additional information that could be required by "CRO" so as to properly document the procedure.

- Physical examination, including a neurological examination and vital signs **120 USD** (a hundred and twenty united states dollars)
- Echocardiogram (ECHO) **114 USD** (a hundred and fourteen united states dollars)
- 12 Derivation ECG with QTc interval **70 USD** (seventy united states dollars)
- Bone marrow biopsy **129 USD** (a hundred and twenty nine united states dollars)

D. Interruption due to study withdrawals or early terminations (see clause 16 "Validity and Resolution")

Reimbursement for study withdrawals or early terminations will be prorated based on the number of confirmed completed visits and electronic completed Case Report Formularies.

E. Invoices

Study-related original invoices concerning this study for the following concepts must be sent to "CRO" to the following address for reimbursement:

Quintiles,
Investigator Payment Administration Dept.
10201 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
888-267-2836
ashley.miller@quintiles.com

Please note that no invoice will be processed unless Sponsor's Name, Protocol Number, Investigator's Name, and Site Number are included. After the reception and verification of the invoices, their reimbursement will be included in the

El reembolso por los siguientes procedimientos de selección se hará al recibir las facturas respaldatorias por las sumas indicadas a continuación (que incluyen gastos generales) en caso de un fracaso de selección. Para reunir los requisitos para el pago, la factura debe incluir los números de paciente y se debe presentar junto con cualquier información adicional que Quintiles pueda solicitar para documentar apropiadamente el procedimiento.

- Examen físico, que incluye examen neurológico y signos vitales **120 USD** (ciento veinte dólares)
- Ecocardiograma (ECHO) **114 USD** (ciento catorce dólares)
- ECG de 12 derivaciones con intervalo QTc **70 USD** (setenta dólares)
- Biopsia de médula ósea **129 USD** (ciento veintinueve dólares)

D. Interrupción de la participación o Finalización anticipada (véase la cláusula 16 "Vigencia y Resolución")

El reembolso en caso de sujetos con interrupción de la participación o finalización anticipada se calculará proporcionalmente en función del número de visitas completadas confirmadas y de formularios de reporte de casos electrónicos completados.

E. Facturas

Las Facturas Originales relativas a este Estudio por los siguientes conceptos deben enviarse a Quintiles para su reembolso a la siguiente dirección:

Quintiles,
Investigator Payment Administration Dept.
10201 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
888-267-2836
ashley.miller@quintiles.com

Téngase en cuenta que las facturas no se procesarán a menos que contengan el nombre del Patrocinador, el número de Protocolo y el nombre del Investigador y número de Sitio. Después de su recepción y verificación, el

next quarterly scheduled payment of participant's activity.

NO OTHER REQUEST FOR ADDITIONAL PROVISION OF FUNDS WILL BE CONSIDERED

These amounts include all applicable taxes.

F. Invoiceable Procedures

The following procedures will be reimbursed upon receipt of the supporting invoices for the amounts indicated below (including overhead expenses). In order to be eligible for reimbursement, the invoice should include the patient numbers and the date of the procedure, along with any additional information that could be required by "CRO" so as to properly document the procedure.

Procedure	Amount
Sample drawing in a local laboratory (Hematology and Biochemistry); including shipping and handling	127 USD (One hundred and twenty seven dollars) per visit
24 Hour-urine collection	7 USD (seven dollars) per procedure
Serum pregnancy test	24 USD (Twenty four dollars) per procedure
Urine pregnancy test	14 USD (Fourteen dollars) per procedure
Plasmacytoma evaluation	600 USD (Six hundred dollars) per procedure
Skeletal examination	149 USD (One hundred and forty nine dollars) per procedure
Bone marrow biopsy after the screening	155 USD (One hundred and fifty five dollars) per procedure
Bone marrow aspiration after the screening	130 USD (One hundred and thirty dollars) per procedure
samples of ear, throat, nose, nostrils and sputum obtained by swabbing or brushing	4 USD (Four dollars) per procedure
Ultrasound Bone Density measurement with interpretation (ultrasound) (uls); peripheral site(s), any method	75 USD (Seventy five dollars) per procedure
Interpretation and report; Ultrasound Bone Density measurement with interpretation; peripheral site(s), any method	6 USD (Six dollars) per procedure
Interpretation and report; radiological examination, skeletal examination, bone scan	124 USD (One hundred and twenty four dollars) per procedure
Computed axial tomography, lower extremity (CAT) (LE) with contrasting material(s)	311 USD (Three hundred and eleven dollars) per procedure
Interpretation and report; computed	59 USD (fifty nine dollars) per

reembolso de las facturas se incluirá en el siguiente pago programado habitual para la actividad del sujeto.

NO SE CONSIDERARÁ NINGÚN OTRO PEDIDO DE PROVISIÓN DE FONDOS ADICIONAL

Estas sumas incluyen todos los impuestos pertinentes.

F. Procedimientos a facturar

Los siguientes procedimientos se reembolsarán al recibir las facturas respaldatorias por las sumas indicadas a continuación (que incluyen gastos generales). Para reunir los requisitos para el pago, la factura debe incluir los números de paciente y la fecha del procedimiento, y también debe presentarse cualquier información adicional que Quintiles pueda solicitar para documentar apropiadamente el procedimiento.

Procedimiento	Suma
Extracciones en laboratorio local (Hematología y Bioquímica); incluido el envío y la manipulación	127 USD (Ciento veintisiete dólares) por visita
Recolección de orina de 24 horas	7 USD (Siete dólares) por procedimiento
Prueba de embarazo en suero	24 USD (Veinticuatro dólares) por procedimiento
Prueba de embarazo en orina	14 USD (Catorce dólares) por procedimiento
Evaluación de plasmacitoma	600USD (Seiscientos dólares) por procedimiento
Examen del esqueleto	149 USD (Ciento cuarenta y nueve dólares) por procedimiento
Biopsia de médula ósea posterior a la selección	155USD (Ciento cincuenta y cinco dólares) por procedimiento
Aspirado de médula ósea posterior a la selección	130 USD (Ciento treinta dólares) por procedimiento
Obtención de muestras de oído, garganta, nariz, fosas nasales y esputo mediante hisopado o cepillado	4 USD (Cuatro dólares) por procedimiento
Medición de la densidad ósea por ultrasonido e interpretación (ecografía) (uls); sitio(s) periférico(s), cualquier método	75 USD (Setenta y cinco dólares) por procedimiento
Interpretación e informe; medición de la densidad ósea por ultrasonido e interpretación; sitios periféricos, cualquier método	6 USD (Seis dólares) por procedimiento
Interpretación e informe; examen radiológico, examen del esqueleto, examen óseo	124 USD (Ciento veinticuatro dólares) por procedimiento
Tomografía axial computarizada, extremidad inferior (TAC) (TC); con material(es) de contraste	311 USD (Trescientos once dólares) por procedimiento
Interpretación e informe; tomografía axial computarizada, extremidad inferior (TAC) (TC); con material(es) de contraste	59 USD (cincuenta y nueve dólares) por procedimiento

axial tomography, lower extremity (CAT) (CT); with contrast material(s)	procedure
Nuclear magnetic resonance imaging, lower extremity other than joint (NMRI); with contrast material	610 USD (six hundred and ten dollars) per procedure
Interpretation and report; nuclear magnetic resonance imaging, lower extremity other than joint	122 USD (One hundred and twenty two dollars) per procedure
Tumor imaging diagnosis using Positron Emission Tomography (PET) and Computed Tomography (CT), performed simultaneously to correct for attenuation and anatomical location; limited area (e.g., chest, head/neck)	1382 USD (One thousand three hundred and eighty two dollars) per procedure
Interpretation and report; Tumor imaging diagnosis, Positron Emission Tomography (PET) and Computed Tomography (CT), performed simultaneously to correct for attenuation and anatomical location; limited area (e.g., chest, head/neck)	113 USD (One hundred and thirteen dollars) per procedure
Optional biomarkers evaluation (Saliva)	5 USD (Five dollars) per procedure

G. Institutional Review Boards (IRB) or to Independent Ethics Committees (IEC) Fee

The initial submission costs of the EC/IRB/IEC for the amount of 200 USD (Two hundred Dollars) will be paid before the signing of this Agreement. The IRB/IEC costs will be reimbursed by direct transfer for the amounts listed below and are not included in the attached budget. Any subsequent submission or renewal will be reimbursed upon receipt of invoice after approval by "CRO" and the "SPONSOR".

Submission charges	USD 200 (Two hundred dollars) per amendment and ICF submission
--------------------	--

H. Start Up Fee

Once all the all contractual and regulatory documentation has been completed and received by "CRO" with the original invoice, a one-time non-refundable Start of the Study payment will be made for 4150 Dollars (Four thousand one hundred and fifty dollars), which will include institutional overhead expenses.

I. Pharmacy Set Up Fee

Once all the all contractual and regulatory documentation has been completed and received by "CRO" with the original invoice, a one-time non-refundable Pharmacy Set Up Fee payment will be made for 471 USD (Four hundred and

Resonancia magnética nuclear, extremidad inferior que no sea articulación (RMN); con material de contraste	610 USD (Seiscientos diez) por procedimiento
Interpretación e informe; resonancia magnética nuclear, extremidad inferior que no sea articulación	122 USD (Ciento veintidós dólares) por procedimiento
Diagnóstico por imágenes del tumor, tomografía por emisión de positrones (positron emission tomography, PET) con tomografía computarizada (TC) realizada en forma simultánea para corrección de la atenuación y ubicación anatómica; área limitada (p. ej., tórax, cabeza/cuello)	1382USD (Mil trescientos ochenta y dos dólares) por procedimiento
Interpretación e informe; Diagnóstico por imágenes del tumor, tomografía por emisión de positrones (PET) con tomografía computarizada (TC) realizada en forma simultánea; área limitada (p. ej., tórax, cabeza/cuello)	113 USD (ciento trece dólares) por procedimiento
Evaluación opcional de biomarcadores (Saliva)	5 USD (Cinco Dólares) por procedimiento

G. Pagos a Comités de Revisión Institucional (Institutional Review Boards, "IRB") o Comités Independientes de Ética (Independent Ethics Committees, "IEC")

Los costos de la presentación inicial del EC/IRB/IEC por la suma de 200 USD (Doscientos dólares) se pagarán antes de la firma de este Contrato. Los costos de los IRB/IEC se reembolsarán mediante transferencia directa por las sumas indicadas a continuación y no se incluyen en el presupuesto adjunto. Cualquier presentación posterior o renovación será reembolsada al recibir la factura luego de la aprobación por parte de Quintiles y del Patrocinador.

Cargo de presentación	200 USD (Doscientos dólares) por el sometimiento de enmiendas y Consentimiento Informado
-----------------------	--

H. Cargos de Inicio del Estudio

Se hará un pago no reembolsable y por única vez de Inicio del Estudio por 4150 dólares (Cuatro mil ciento cincuenta dólares), que incluye gastos generales institucionales, una vez completada toda la documentación contractual y regulatoria, y de su recepción por parte de Quintiles y de la recepción de la factura original.

I. Cargo de Organización de la Farmacia

Se hará un pago no reembolsable y por única vez por 471 USD (Cuatrocientos setenta y un dólares), el cual incluye gastos generales institucionales, una vez completada toda la documentación contractual y regulatoria, y de su

seventy one dollars), which will include institutional overhead expenses.

J. Participant's Medications/Concomitant Medications

The costs of the Participant's Medications/Concomitant Medications will be reimbursed directly and separately in each case, and after "INVESTIGATOR" requests "CRO" prior approval, and once the eCRF has been completed that documents and confirms the administration by the "CRO" monitor, for the following medications:

Contraceptives for women capable of conceiving: up to 20 USD per month

Antiviral prophylaxis medications: up to 20 USD (Twenty dollars) per month

The reimbursement of these medications will only be provided with prior approval and for the duration of treatment during the study (for the antivirals: up to nine cycles of the study [12 months]; for the contraceptives: up to 18 months).

K. Participant travel expenses

The participant's travel expenses including mileage and lodging will be reimbursed according to the "SPONSOR" guidelines, once the previous approval from "CRO" or the "SPONSOR" is obtained. Reimbursement will be made after original supporting invoices are received that show the subject number, amount paid, visit number, and the visit date for which travel expenses are being requested. Before incurring in expenses, approval must be obtained from "CRO" or the "SPONSOR".

"CRO" will make all payments for this Study in accordance to the attached budget by bank transfer.

recepción por parte de Quintiles y de la recepción de las facturas respaldatorias.

J. Medicación del Paciente/Medicación Concomitante

Los costos de la Medicación del Paciente/Medicación Concomitante se reembolsarán directamente en cada caso por separado, y luego de que el Sitio solicite la aprobación previa de Quintiles, una vez completado el eCRF que documente la administración y la confirmación por parte del monitor de Quintiles, para los siguientes medicamentos:

Anticonceptivos para mujeres con capacidad de concebir: hasta 20 USD (Veinte dólares) por mes

Antivirales para profilaxis: hasta 20 USD (Veinte dólares) por mes

El reembolso de estos medicamentos solo se proporcionará con aprobación previa y por la duración del tratamiento del estudio (para los antivirales: hasta nueve ciclos del estudio [12 meses]; para los anticonceptivos: hasta 18 meses).

K. Gastos de Viaje del Paciente

Los gastos de viaje del paciente, que incluyen kilometraje y alojamiento, se reembolsarán de acuerdo con las pautas del Patrocinador una vez obtenida la aprobación previa de Quintiles o del Patrocinador. El reembolso se hará al recibir las facturas respaldatorias originales que contengan el número de sujeto, la suma pagada, el número de visita y la fecha de la visita por la cual se solicitan gastos de viaje. Antes de incurrir en los gastos se debe obtener la aprobación de Quintiles o del Patrocinador.

Quintiles hará todos los pagos para este Estudio conforme al presupuesto adjunto mediante transferencia bancaria.

EXHIBIT C / Anexo C
Carfilzomib + Melphalan + Prednisona (CMP)

Procedures	Screening	Cycles 1										Cycles 2-9						EOT	Active Follow up	Long Term Follow up				
		Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 22	Day 23	Day 29	Day 30	Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 22	Day 23	Day 29	Day 30							
Informed Consent	X																							
Demographics	X																							
Medical/TX History	X																							
Brief or Outpatient Examination																								
Physical examination including neurologic exam	X																							
ECOG performance status	X																							
ECHO	X																							
Vital signs	X																							
12-lead ECG with OTC	X																							
Bone marrow biopsy	X																							
Central lab draw, including shipping and handling	X																							
24-hr urine collection	X																							
Plasmacytoma evaluation	X																							
Peripheral neuropathy questionnaire (FACT/GOG-NTX)		X																						
Quality of life and Healthcare Resource Utilization questionnaires																								
Skeletal survey	X																							
Adverse events	X																							
Concomitant medications	X																							
Telephone call																								
Carfilzomib IV infusion		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Other Direct Costs																								
Study Coordinator	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Start Up Fee	X																							
Physician Fee	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pharmacy Fee	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Total Cost Per Visit	\$5,238	\$661	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438	\$416	\$438
Total Per Patient Cost	\$29,577																							

Conditional Procedures	Amount
24-hr urine collection	\$7
Urine Pregnancy Test	\$14
Serum Pregnancy Test	\$24
Post-screening bone marrow biopsy	\$155
Post-screening Bone marrow aspiration	\$130
Optional - Biomarker assessment: Saliva	\$5
Plasmacytoma Evaluation	\$600
Skeletal survey	\$149
Local Hematology and Chemistry Labs, Including shipping and handling	\$127

Notes:

1. All amounts in US dollars and rounded to the nearest full dollar amount
2. Overhead included in Visit Totals
3. Conditional procedure costs to be reimbursed as stated in the payment terms.
4. Amounts listed for Days 1-30 are per cycle.

Conditional Procedures	Amount
24-hr urine collection	\$7
Notes Pregnancy Test	\$14
Notes Pregnancy Test and rounded to the nearest full dollar amount	\$24
Post-screening Bone Marrow Biopsy	\$155
Post-screening Bone Marrow Biopsy	\$100
Optional - Biomarker assessment: Saliva	\$5
Plasmacytoma Evaluation	\$600
Skeletal survey	\$149
Local Hematology and Chemistry Labs, Including shipping and handling	\$127

9. Conditional procedure costs to be reimbursed as stated in the payment terms.

4. Amounts listed for Days 1-80 are per cycle.

VMP SC

Bortezomib + Melphalan + Prednisone Sub-cutaneo

Procedures	Pre-Treatment	Cycles 1												Cycles 2-4								Cycle	
		Day 1	Day 4	Day 8	Day 11	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	Day 1	Day 4	Day 8	Day 11	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	Day 1	Day 8				
PI Name:	Screening																						
Multiple Myeloma Study																							
Informed Consent	X																						
Demographics	X																						
Medical/TX History	X																						
Physical examination including neurologic exam	X																						
ECOG performance status	X																						
ECHO	X																						
Vital signs	X																						
12-lead ECG with QTc interval	X																						
Bone marrow biopsy	X																						
Central lab draw, including shipping and handling	X																						
24-hour urine collection	X																						
Plasma/lytoma evaluation	X																						
Peripheral neuropathy questionnaire (FACT/GOG-NTx)		X																					
Quality of life and Healthcare Resource Utilization questionnaires		X																					
Skeletal survey	X																						
Adverse events	X																						
Concomitant medications	X																						
Bortezomib SC		X																					
Telephone call		X																					
Other Direct Costs																							
Study Coordinator	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Physician Fee	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Pharmacy Fee		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Total Cost Per Visit	\$1,088	\$372	\$127	\$149	\$127	\$149	\$127	\$149	\$127	\$149	\$127	\$149	\$94	\$372	\$127	\$127	\$127	\$127	\$94	\$372			
Total Per Patient Cost	\$10,395																						

Conditional Procedures	Amount
24-hr urine collection	\$7
Urine Pregnancy Test	\$14
Serum Pregnancy Test	\$24
Post-screening bone marrow biopsy	\$155
Post-screening Bone marrow aspiration	\$130
Optional - Biomarker assessment: Saliva	\$5
Plasmacytoma Evaluation	\$600
Skeletal survey	\$149
Local Hematology and Chemistry Labs, Including shipping and handling	\$127

Notes:

1. All amounts in US dollars and rounded to the nearest full dollar amount
2. Overhead included in Visit Totals
3. Conditional procedure costs to be reimbursed as stated in the payment terms.
4. Amounts listed for Days 1-30 are per cycle.

Exhibit E / Anexo E

Consentimiento Informado

Información para el paciente y forma de consentimiento informado - Número de protocolo 2012-005

México - Versión 2.3 - FINAL – 09Octr2013

Dra. Deborah Martinez Baños / Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran

Consentimiento para la Pareja Embarazada

Información para el paciente y forma de autorización– Pareja embarazada – Protocolo N.º 2012 005

México – Versión 1.1 – FINAL – 18Sep2013

Dra. Deborah Martinez Baños / Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran

Consentimiento Muestras Genéticas

Información para el paciente y forma de consentimiento informado - Genética - Número de protocolo 2012-005

México - Versión 2.1 - FINAL 18Sep2013

Dra. Deborah Martinez Baños / Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran.

Ethics Committee Approval/ Aprobado por el Comité de Ética: 11 de Noviembre del 2013

MoH Approval / Aprobación de COFEPRIS: 08 de Abril 2014

Exhibit F/ Anexo F



Delegation of Authority for Quintiles

TO WHOM IT MAY CONCERN

Protocol 2012-005 - "A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma".

We, **Onyx Therapeutics, Inc.**, the clinical study sponsor named in the protocol, and a wholly owned subsidiary of Onyx Pharmaceuticals, Inc. (hereinafter referred to as the "Sponsor"), hereby authorize Quintiles Mexico S. de R. L. de C.V., Insurgentes Sur 664 Piso 7, Col Del Valle C.P. 03100, Mexico D.F., on behalf of the Sponsor to conduct the following activities within Mexico with regards to the above study protocol:

1. To prepare, sign, and submit documents required by the Local and Central (when applicable) Ethics Committees and Ministry of Health,
2. To contact and correspond with Ethics Committees for study-related purposes,
3. To make regulatory submission to Ethics Committees and Regulatory Authorities,
4. To monitor and manage the study (including site selection, initiation, monitoring, and close out visits),
5. To report serious adverse events to Regulatory Authorities / Ethics Committees as applicable,
6. To support with the importation and exportation of clinical trial materials, devices, and study drug(s) in accordance with the relevant customs procedures,
7. To support with exporting biological materials in accordance with applicable customs requirements,
8. To negotiate and sign clinical trial agreements with investigators and/or institutions, and to process related payments on behalf of Sponsor.

This Delegation of Authority expires at the termination or completion of the above-referenced study, if not sooner by the Sponsor providing written notice to Quintiles.

Signature: Matthew K. Fust
Name: Matthew K. Fust
Position: Treasurer

Date: 20 March 2013

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of SAN MATEO

On 20 MARCH 2013 before me, JOAN LESLIE ZUCKERMAN, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared MATTHEW R. FOST
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are
subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in
his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the
person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing
paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Joan Leslie Zuckerman (Seal)



