

PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONVENIO DE CONCERTACION NÚMERO INCMN/306/8/EE/053/14 DE FECHA 03 DE JULIO DE 2014, QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE, EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE “EL INSTITUTO”, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR EL DR. DAVID KERSHENONOBICH STALNIKOWITZ, EN SU CALIDAD DE DIRECTOR GENERAL; POR UNA SEGUNDA PARTE, LA EMPRESA ASTRAZENECA, S.A. DE C.V., EN ADELANTE “EL PATROCINADOR”, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR EL C. JUAN VALDEZ GARAY, EN SU CALIDAD DE APODERADO LEGAL, Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADOR PRINCIPAL, EN ADELANTE “EL INVESTIGADOR”; A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ “LAS PARTES”, MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:

#### ANTECEDENTES.

1. “LAS PARTES” formalizaron el Convenio de Concertación número INCMN/306/8/EE/053/14 con fecha 03 de julio de 2014, en adelante “EL CONVENIO PRINCIPAL”, cuyo objeto es el desarrollo del estudio de investigación clínica (Protocolo) titulado “Un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de 90 mg de ticagrelor dos veces al día en la incidencia de la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2” que se lleva a cabo bajo la supervisión de “EL INVESTIGADOR PRINCIPAL”.

2.

3. Del mismo modo “EL PATROCINADOR” tuvo interés en que se desarrollara “EL PROTOCOLO” denominado “Un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de 90 mg de ticagrelor dos veces al día en la incidencia de la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2” con dos investigadores dentro de “EL INSTITUTO”, el primero bajo la supervisión del Dr. Joel Dorantes García en el Departamento Cardiología y el segundo con el Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas en Departamento de Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas.

4. De conformidad con la Cláusula Cuarta de “EL CONVENIO PRINCIPAL”, éste se encuentra vigente, pues se pactó a 6 (seis) años a partir de la fecha de su firma.

CAS

Handwritten signatures and initials on the right side of the page. There are three distinct signatures: a large, stylized signature at the top, a smaller signature in the middle, and another signature at the bottom. The initials 'CAS' are written in the bottom left corner.

## DECLARACIONES

### I. Declara "EL INSTITUTO" a través de su Director General:

I.1. Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL" y suscribirá el presente convenio modificadorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.

I.2. Que ratifica en todas y cada una de sus partes el capítulo de declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".

### II. Declara "EL PATROCINADOR" a través de sus Apoderados Legales:

II.1. Que ratifica en todas y cada una de sus partes el capítulo de declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL", a excepción de su declaración marcada con el numeral 1.3, toda vez que "EL CONVENIO PRINCIPAL", fue formalizado por la Sra. Julieta Jiménez Moreno, en su carácter de representante legal, quien, al momento de suscribirlo, contaba con las facultades suficientes para ello. No obstante lo anterior dichas facultades fueron revocadas, por lo que el presente convenio será formalizado por el C. Juan Valdez Garay, quien cuenta con todas las facultades suficientes y necesarias para contratar y obligarse en términos del presente Convenio, lo que acredita mediante copia de la Escritura Pública 47,247 de fecha 14 de octubre de 2014 otorgada ante la fe del Lic. Francisco Talavera Autrique, Notario Público No. 221 de la Ciudad de México, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

### III. Declara "EL INVESTIGADOR" por su propio derecho lo siguiente:

III.1. Que ratifica en todas y cada una de sus partes el capítulo de declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".

Expuesto lo anterior, "LAS PARTES" se reconocen la personalidad con que comparecen a la celebración del presente Convenio Modificadorio, sujetándose a las siguientes:

## CLÁUSULAS.

**PRIMERA. MODIFICACIÓN DE LA DENOMINACIÓN DEL PROTOCOLO:** "LAS PARTES" reconocen que la denominación de "EL PROTOCOLO" mencionada en el "EL CONVENIO PRINCIPAL" sufrió modificación al suprimir la frase 90mg, quedando como se señala a continuación:

*"Estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de Ticagrelor dos veces al día en la incidencia de la muerte cardiovascular, infarto al miocardio o accidente"*



*vascular cerebral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [THEMIS- Estudio intervencionista sobre el efecto de Ticagrelor en los resultados de la salud en pacientes con Diabetes Mellitus]*

Dicha modificación fue hecha del conocimiento y autorizada por el Comité de Ética y Ética en Investigación, así como por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), bajo el oficio con número de folio 153300912X1852/2015 de fecha 24 de septiembre de 2015, suscrita por Juan Carlos Gallaga Solorzano, en su calidad de Comisionado de Autorización Sanitaria, mismo que se incluye en este Convenio Modificatorio como **Anexo A**.

Derivado de lo anterior, **“LAS PARTES”** acuerdan modificar **“EL CONVENIO PRINCIPAL”** todas las referencias que hacen alusión a la anterior denominación de **“EL PROTOCOLO”**, para quedar como se señaló en la presente cláusula.

**SEGUNDA. MODIFICACIÓN DEL ANEXO C: “LAS PARTES”** convienen en modificar el cuadro inserto en el **Anexo C** de **“EL CONVENIO PRINCIPAL”** en los siguientes términos:

VISITA	Descripción de la visita	COSTO (MN)
V 16	Tratamiento	\$5,635.00
V 17	Tratamiento	\$5,462.00
V 18	Tratamiento	\$5,635.00
V 19	Tratamiento	\$5,462.00
CIERRE	Cierre de Estudio	\$1955.06

Se adjunta a este Convenio modificatorio el **Anexo C** con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al inserto en **“EL CONVENIO PRINCIPAL”**.

**TERCERA. VIGENCIA:** Este documento tendrá vigencia toda vez que ha sido formalizado de acuerdo a lo establecido en la Cláusula Quinta del presente documento, así como las firmas de las partes involucradas.

Las modificaciones acordadas en este convenio modificatorio entrarán en vigor a partir de su fecha de firma hasta la conclusión de la vigencia de **“EL CONVENIO PRINCIPAL”**.

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner of the document, including a large signature and the initials 'C.S.S.' and 'J'.

**CUARTA.** Este documento ha sido formalizado de acuerdo a lo establecido en la cláusula VIGESIMO OCTAVA de “EL CONVENIO PRINCIPAL”

Salvo lo contenido expresamente en este documento, continúan rigiendo para “LAS PARTES”, todas y cada una de las condiciones originales establecidas en “EL CONVENIO PRINCIPAL” y sus anexos que no fueron objeto de modificación por el presente.

**QUINTA.** “LAS PARTES” reconocen que el presente modificatorio al Convenio Principal no constituye novación de las obligaciones contenidas en el Convenio y que no existe dolo, error ni violencia o algún vacío del consentimiento en la solución del presente instrumento, por lo que están de acuerdo en todos y cada una de sus antecedentes, declaraciones y cláusulas que lo integran.

El presente convenio modificatorio forma parte integrante de “EL CONVENIO PRINCIPAL” y se firma por triplicado en la Ciudad de México, a los 16 días del mes de octubre del año dos mil diecinueve.

**POR EL INSTITUTO**

DR. DAVID KERSHENOBICH  
STALNIKOWITZ  
DIRECTOR GENERAL

**POR EL PATROCINADOR**

C. JUAN VALDEZ GARAY  
REPRESENTANTE LEGAL

**ASISTE**

DR. GERARDO GAMBA AYALA  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

C. JESUS ENRIQUE RODRIGUEZ  
GARCÍA  
GERENTE DE ESTUDIOS  
CLINICOS

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR  
SALINAS  
INVESTIGADOR RESPONSABLE

REVISIÓN JURÍDICA	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO
 LIC. LIZET OREA MERCADO JEFE DE DEPARTAMENTO ASESORÍA JURÍDICA	 L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN

**ANEXO A AL CONVENIO MODIFICATORIO DEL CONVENIO DE  
CONCERTACIÓN CELEBRADO CON FECHA 03 DE JULIO DE 2014 ENTRE EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN, ASTRAZENECA, S.A. DE C.V., Y EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR  
SALINAS**



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



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

Astra Zeneca, S.A. de C.V.  
Súper Avenida Lomas Verdes No. 67  
C.P. 53120, Naucáipan de Juárez, Estado de México.

153300912X1852/2015  
México, D.F., a 24 de septiembre de 2015.

En respuesta a solicitud con número de ingreso 153300912X1852, de fecha 17 de julio de 2015 recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto, 8º, 14º y 16º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17º, 39º fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1º, 2º, 3º, 15º, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4º fracción III, 13º Apartado A fracciones IX y X, 17º bis fracción IV, 102º, 194º último párrafo, 194º bis, 204º, 262º, 368º y 371º de la Ley General de Salud; 1º, 2º inciso C fracción X y 36º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 21º, 22º, 62º, 64º, 67º, 73º, 98º y 116º fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1º, 155º, 156º y 184º del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4º fracción II inciso c y 14º fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7º, 8º, 9º, 10º y 11º del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 01 de Julio de 2013.

Se autoriza la enmienda al protocolo de investigación:

<b>Título</b>	"Un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de 90 mg de Ticagrelor dos veces al día en la incidencia de la Muerte Cardiovascular, el Infarto de Miocardio o el Accidente Cerebrovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 [THEMIS-Estudio intervencionista sobre el efecto del Ticagrelor en los resultados de la salud en pacientes con Diabetes Mellitus]."	
<b>No. de protocolo</b>	D513BC00001	<b>Acrónimo</b> THEMIS
<b>Patrocinador</b>	AstraZeneca AB.	
<b>Autorización Inicial</b>	133300410A0448/2014;	

Centro(s) de investigación:

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.**  
No. de Autorización de inclusión de centro: 143300912X1201/2015.  
Investigador principal: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas.  
Comité de Ética en Investigación (CEI) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.  
Dictamen evaluado por: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité.  
Fecha: 08 de Julio de 2015, 21 de Abril de 2015.

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

- Enmienda al Protocolo de Estudio Clínico. No. de Enmienda 1, Medicamento Ticagrelor Código del estudio D513BC00001, fecha 11 de Mayo de 2015, fecha del protocolo 19 de Junio 2015.
- Folleto del Investigador Ticagrelor, versión 18 con fecha del 13 de Abril de 2015.
- Información del Estudio Para Sujetos Adultos para uso Global, Código del estudio D513BC00001 Versión Maestra No. 2 Fecha de la Versión Maestra 11 de Mayo de 2015, Versión Local No. 2.0, fecha de la versión local 15 Junio 2015.
- Anexo a la Forma de Consentimiento Informado, Cambio en la dosis en THEMIS. Código del estudio D513BC00001 No. Versión Maestra 1, Fecha de la Versión Maestra 11 Mayo 2015, Versión Local Número 1.0, Fecha de Versión Local 05 de Junio 2015.
- Anexo al ICF - Seguimiento de pacientes que han suspendido el tratamiento del estudio. Versión 1.0, de fecha 30Sep2014, Septiembre 2014.
- Anexo al ICF - Retiro de Consentimiento. Versión 1.0, de fecha 30-Sep-2014.

La enmienda 1 consistió principalmente en: En el estudio PEGASUS, los perfiles de eficacia de ticagrelor 90 mg y 60 mg administrado con una dosis baja de ASA, fueron similares entre ellos. La dosis más baja tuvo un perfil de tolerabilidad mejor respecto a disnea,

CAS-CAS-P-01-PC-03-F-03  
1 de 2

CAS



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



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

Astra Zeneca, S.A. de C.V.  
Súper Avenida Lomas Verdes No. 67  
C.P. 53120, Naucálpán de Juárez, Estado de México.

153300912X1852/2015  
México, D.F., a 24 de septiembre de 2015.

menos riesgo de sangrado y produjo menos suspensiones del medicamento del estudio. Los pacientes con diabetes no tuvieron un perfil de eficacia y seguridad diferente que el de la población global del estudio. Por lo tanto, para poder usar la dosis eficaz más baja y considerando el riesgo y beneficio global, la dosis en THEMIS se cambiará a ticagrelor 60 mg bd.

Los cambios presentados en la edición 18 del Folleto del Investigador (IB) de Ticagrelor son: Se realizaron revisiones para incluir datos de estudios nuevos, incluyendo los resultados de PEGASUS. Los estudios nuevos y los cambios listados a continuación no se considera que cambien la evaluación de riesgo-beneficio en general de Ticagrelor.

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 SALAS SOLÓRZANO

AWDA  
A

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

CAS-DEAPE

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

COF 057382

**ANEXO C AL CONVENIO MODIFICATORIO DEL CONVENIO DE CONCERTACIÓN CELEBRADO CON FECHA 03 DE JULIO DE 2014 ENTRE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, ASTRAZENECA, S.A. DE C.V., Y EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS**

VISITA	Descripción de la visita	COSTO (MN)
V1	Enrolamiento/ Período de pre-inclusión con placebo	\$ 3,578
V2	Aleatorización	\$ 8,740
V3	Contacto telefónico (Día 7)	\$ 1,955
V4	Contacto telefónico (Día 30)	\$ 1,955
V5	Tratamiento (Día 90)	\$ 8,223
V6	Tratamiento (Día 180)	\$ 5,635
V7	Contacto telefónico (Día 270)	\$ 1,955
V8	Tratamiento (Día 360)	\$ 5,635
V9	Tratamiento (Día 450)	\$ 4,888
V10	Tratamiento (Día 540)	\$ 5,635
V11	Tratamiento (Día 630)	\$ 5,462
V12	Tratamiento (Día 720)	\$ 5,635
V13	Tratamiento (Día 810)	\$ 5,462
V14	Tratamiento (Día 900)	\$ 5,635
V15	Tratamiento (Día 990)	\$ 5,462
Desc.	Visita Descontinuación	\$ 1,955
<b>V 16</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>\$5,635.00</b>
<b>V 17</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>\$5,462.00</b>
<b>V 18</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>\$5,635.00</b>
<b>V 19</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>\$5,462.00</b>
<b>CIERRE</b>	<b>Cierre de Estudio</b>	<b>\$1955.06</b>

Costo por paciente que sea fallo al escrutinio en la visita de Enrolamiento: \$2,400.00

Costo por visita No programada \$1,955 c/u. Permitido hasta 4 visitas por paciente.

El costo de viáticos por paciente está incluido en el pago de cada visita; se consideró hasta \$300.00 (trescientos pesos M.N.) por concepto de viáticos para cada paciente por visita.

CA

g

g

g

g

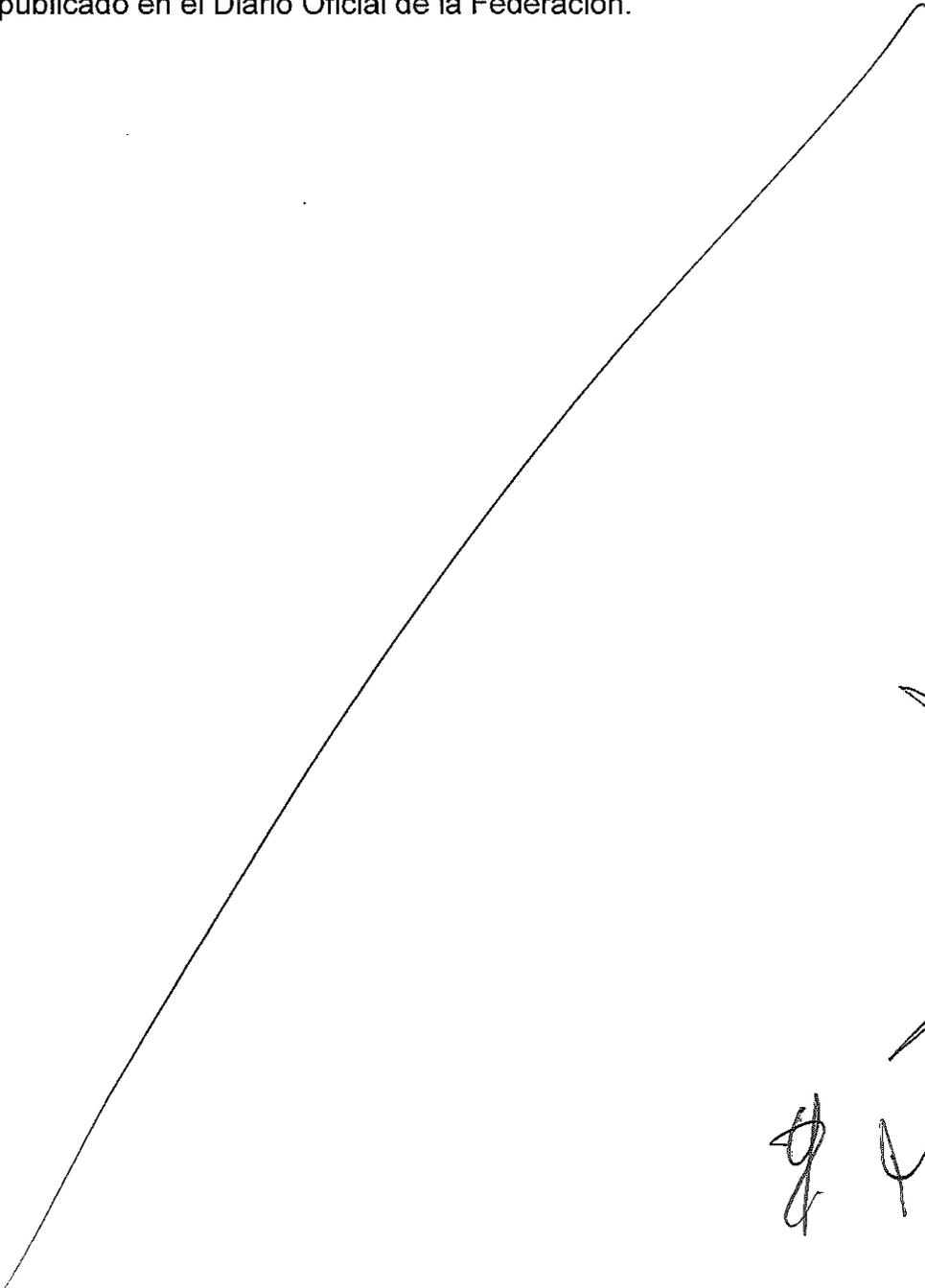
Gastos Administrativos: El costo por esta actividad está incluido en el pago por visita.

Gastos de Comité de ética

AstraZeneca pagará a la Institución la cantidad de \$1, 000.00 dólares (mil dólares 00/100 moneda en curso legal en los Estados Unidos de América), por concepto de pago por revisión inicial de protocolo, realizada por el comité de ética denominado: Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

AstraZeneca pagará a la Institución la cantidad de \$200.00 dólares (doscientos dólares 00/100 moneda en curso legal en los Estados Unidos de América), por concepto de revisión de Enmienda al protocolo.

Las cantidades antes mencionadas se pagarán en pesos mexicanos al tipo de cambio del día de emisión de la factura que determine el Banco de México para tal efecto y que sea publicado en el Diario Oficial de la Federación.



*[Handwritten signatures and initials]*