

PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN NÚMERO INCMN/317/8/PI/18/18 EN ADELANTE “**EL CONVENIO PRINCIPAL**” 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 KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, EN SU CALIDAD DE DIRECTOR GENERAL, POR UNA **SEGUNDA PARTE** LA EMPRESA BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO S. DE R.L DE C.V. EN ADELANTE “**EL PATROCINADOR**”, REPRESENTADO POR LA QUÍMICA INGRID OSTHOFF RUEDA, EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL, Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA **TERCERA PARTE** REPRESENTADA POR LA DRA. MARIA TERESA BOURLON DE LOS RÍOS, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADORA RESPONSABLE, EN ADELANTE “**EL INVESTIGADOR**”, A QUIENES EN SU CONJUNTO SE LES DENOMINARÁ COMO “**LAS PARTES**”, AL TENOR DE LOS SIGUIENTE ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:

ANTECEDENTES.

1. Con fecha 2 de abril del 2018, “**LAS PARTES**” formalizaron “**EL CONVENIO PRINCIPAL**” con el objeto de llevar a cabo el estudio de investigación clínica (Protocolo) titulado: “**CA209-9ER, Estudio de Fase 3, aleatorizado, abierto, de nivolumab combinado con cabozantinib o nivolumab e ipilimumab combinados con cabozantinib comparado contra sunitinib en participantes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico no tratado previamente**” bajo la dirección de la Dra. María Teresa Bourlon de los Ríos, “**INVESTIGADOR PRINCIPAL**” adscrita a “**EL INSTITUTO**”.
2. De conformidad con la Cláusula Cuarta de “**EL CONVENIO PRINCIPAL**”, este se encuentra vigente, pues se pactó a seis (6) años a partir de la fecha de su firma.

DECLARACIONES.

I.- Declara “**EL INSTITUTO**” a través de su Director General que:

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

I.2. Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de “**EL CONVENIO PRINCIPAL**”



y que en dichos términos cuenta con las facultades necesarias para suscribir el presente documento, mismas que a la fecha de celebración de este acuerdo de voluntades no le han sido revocadas ni modificadas.

II.- Declara "EL PATROCINADOR" a través de su Representante legal que:

- II.1. Que es una sociedad mercantil legalmente constituida de acuerdo con las leyes de los Estados Unidos Mexicanos, según Escritura Pública número 65,064 de fecha 11 de diciembre de 2002, otorgada ante el Notario Público número 19 del Distrito Federal, Licenciado Miguel Alessio Robles, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio de esta ciudad en el folio mercantil 298,371 el día 20 de enero de 2003
- II.2. "EL CONVENIO PRINCIPAL" fue celebrado por la Química Ingrid Osthoff Rueda, en su carácter de Representante Legal de Bristol Myers Squibb de México, S. de .L. de C.V., poder que se le otorgó el día tres de Diciembre del año dos mil catorce, mediante escritura 61,780, otorgada ante el Notario Público número 196 del Distrito Federal, Lic. Erick S. Pulliam Aburto, y que dichas facultades no le han sido revocadas, modificadas o limitadas a la fecha de firma de este instrumento.
- II.3 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL" y que en dichos términos cuenta con las facultades necesarias para suscribir el presente documento, mismas que a la fecha de celebración de este acuerdo de voluntades no le han sido revocadas ni modificadas

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

- III.1. Que es una persona física y hábil para celebrar la presente Enmienda al Convenio Principal.
- III.2. Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, con la especialidad de Oncología, con cédulas profesionales número 5272265 y de especialidad número 09167584, y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo la Enmienda.
- III.3 Que ratifica todas y cada una de sus declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".

Expuesto lo anterior, "LAS PARTES" acuerdan en celebrar el presente Convenio Modificadorio aceptando sujetarse a los términos y condiciones de la Ley y demás normas y disposiciones legales aplicables en la materia, para lo cual se otorgan las siguientes:



CLÁUSULAS.

PRIMERA. OBJETO: "LAS PARTES" convienen en realizar un incremento del 15% en el costo por paciente, así como un ajuste en el costo de las tomografías, por lo que se modifica en su totalidad el contenido del "Anexo C" del Convenio Principal y se adjunta a la presente enmienda como parte integrante de la misma.

SEGUNDA. 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.

TERCERA. "LAS PARTES" reconocen que la presente modificación a "EL CONVENIO PRINCIPAL", no constituye novación de las obligaciones contenidas en el Convenio y que no existe dolo, error ni violencia o algún vicio 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.

CUARTA. En el caso de que alguna de las obligaciones de este convenio modificatorio no pueda ser ejecutada o sea invalidada por cualquier tribunal de jurisdicción competente, la ejecución y validez de las obligaciones restantes no se verá afectada.

Leído que fue el presente Convenio Modificatorio que pasa a formar parte de "EL CONVENIO PRINCIPAL" y enteradas las partes de su alcance y consecuencias legales se firma por cuadruplicado en la Ciudad de México, el día 19 del mes de Julio del año dos mil diecinueve.



POR "EL INSTITUTO"

DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ DIRECTOR
GENERAL

POR "EL PATROCINADOR"

QUÍMICA. INGRID OSTHOFF
RUEDA REPRESENTANTE
LEGAL

DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

POR "EL INVESTIGADOR"

DRA. MARÍA TERESA BOURLON
DE LOS RÍOS

| | |
|--|---|
| 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 C

Título del Proyecto: CA209-9ER
Estudio de Fase 3, aleatorizado, abierto, de nivolumab combinado con cabozantinib o nivolumab e ipilimumab combinados con cabozantinib comparado contra sunitinib en participantes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico no tratado previamente

PATROCINADOR: BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.

INVESTIGADOR: DRA. MARIA TERESA BOURLON DE LOS RIOS

BENEFICIARIO: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"

A CONTINUACION SE MUESTRAN LOS COSTOS DE LOS DIFERENTES BRAZOS EN LOS CUALES EL SUJETO PUEDE PARTICIPAR, LA CANTIDAD DE PACIENTES POR BRAZO ES ESTIMADA, LA MISMA PUEDE CAMBIAR DEBIDO A QUE LA ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO ES ALEATORIA, POR LO TANTO LOS TOTALES MOSTRADOS PUEDEN TENER VARIACIÓN.

EL PRESUPUESTO INCLUYE EL 16% DE OVERHEAD

| 6 meses (Incluye periodo de selección , seguimiento y sobrevivida) | Costo Brazo | Número de sujetos | CT Scan | Total |
|--|---------------|-------------------|---------|---------------|
| Brazo A Doblete - Nivo+Caboz | \$ 356,791.00 | 2 | 102,340 | \$ 918,262.00 |
| Brazo B Triplete- Nivo+Ipi+Caboz | \$ 348,735.00 | 2 | 102,340 | \$ 902,150.00 |
| Brazo C - Sunitinib | \$ 172,910.00 | 2 | 102,340 | \$ 550,500.00 |

El Patrocinador pagará un anticipo equivalente a \$70,000.00 (Setenta mil pesos 00/100 MN), una vez que se tenga la aprobación de COFEPRIS. Dicho anticipo será descontado hasta agotarse de los pagos subsecuentes por concepto de Pago de Visitas.

El pago por paciente se realizará de la siguiente forma, después de haber ingresado los datos en las formas de reporte de caso en el sistema de captura electrónica:

PAGOS:

Brazo A : Nivo + Caboz

| Descripción | Costo Visita | CT Scans | Total Visita |
|--|----------------|----------------|----------------|
| VISTA DE SELECCIÓN | 23,995 | 0 | 23,995 |
| DOUBLET C 1 | 25,832 | 28,000 | 53,832 |
| DOUBLET C 2 | 24,432 | 0 | 24,432 |
| DOUBLET C 3 | 23,296 | 0 | 23,296 |
| DOUBLET C 4 | 24,899 | 0 | 24,899 |
| DOUBLET C 5 | 23,412 | 0 | 23,412 |
| DB-C6 | 21,875 | 24,780 | 46,655 |
| DB C7 | 23,879 | 0 | 23,879 |
| DB C8 | 21,875 | 0 | 21,875 |
| DB-C9 | 21,875 | 24,780 | 46,655 |
| DB-C10 | 23,879 | 0 | 23,879 |
| DB-C11 | 21,875 | 0 | 21,875 |
| DB-C12 | 21,875 | 24,780 | 46,655 |
| DB-C13 | 23,879 | 0 | 23,879 |
| Visita de seguimiento 1 / X01 | 16,406 | 0 | 16,406 |
| Visita de seguimiento 2 / X02 | 10,734 | 0 | 10,734 |
| Visita de Seguimiento por Sobrevivida 1/ Y01 | 2,773 | 0 | 2,773 |
| Total 6 meses: | 356,791 | 102,340 | 459,131 |

Brazo B: Triplete Nivo+Ipi+ Caboz

| Descripción | Costo Visita | CT Scans | Total Visita |
|--|----------------|----------------|----------------|
| VISTA DE SELECCIÓN | 23,995 | 0 | 23,995 |
| TRIPILET C 1 | 29,642 | 0 | 29,642 |
| TRIPILET C 2 | 28,242 | 0 | 28,242 |
| TRIPILET C 3 | 28,709 | 0 | 28,709 |
| TRIPILET C 4 | 27,222 | 28,000 | 55,222 |
| TRIPILET C 5 | 23,879 | 0 | 23,879 |
| TRIPILET C 6 | 21,875 | 0 | 21,875 |
| TRIPILET C 7 | 21,875 | 24,780 | 46,655 |
| TRIPILET C 8 | 23,879 | 0 | 23,879 |
| TRIPILET C 9 | 21,875 | 0 | 21,875 |
| TRIPILET C 10 | 21,875 | 24,780 | 46,655 |
| TRIPILET C 11 | 23,879 | 0 | 23,879 |
| TRIPILET C 12 | 21,875 | 24,780 | 46,655 |
| Visita de seguimiento 1 / X01 | 16,406 | 0 | 16,406 |
| Visita de seguimiento 2 / X02 | 10,734 | 0 | 10,734 |
| Visita de Seguimiento por Sobrevivida 1/ Y01 | 2,773 | 0 | 2,773 |
| Total 6 meses: | 348,735 | 102,340 | 451,075 |

Brazo C: Sunitinib dosis única

| Descripción | Costo Visita | C/ Scans | Total Visita |
|--|----------------|----------------|----------------|
| VISITA DE SELECCIÓN | 23,995 | 0 | 23,995 |
| SU C1 D1 | 17,970 | 28,000 | 45,970 |
| SU C1 D22 | 13,059 | 0 | 13,059 |
| SU C2 D1 | 17,970 | 24,780 | 42,750 |
| SU C2 D22 | 13,059 | 0 | 13,059 |
| SU C3 D1 | 16,949 | 24,780 | 41,729 |
| SU C3 D22 | 11,523 | 0 | 11,523 |
| SU C4 D1 | 16,949 | 24,780 | 41,729 |
| SU C4 D22 | 11,523 | 0 | 11,523 |
| Visita de seguimiento 1 / X01 | 16,406 | 0 | 16,406 |
| Visita de seguimiento 2 / X02 | 10,734 | 0 | 10,734 |
| Visita de Seguimiento por Sobrevida 1/ Y01 | 2,773 | 0 | 2,773 |
| Total 6 meses | 172,910 | 102,340 | 275,250 |

I. VISITAS ADICIONALES

| Visitas adicionales más allá del 6° mes y hasta la finalización del estudio | Costo Brazo |
|--|--------------|
| Brazo A Doblete - Nivo+Caboz (C14,C15,C17, C18, C20,C21) | \$ 46,655.00 |
| Brazo A Doblete - Nivo+Caboz (C16,C19,C22,C25 y cada 3 ciclos.....) | \$ 23,879.00 |
| Brazo B Triplete- Nivo+Ipi+Caboz (C13,C15,C16, C18,C19,C21) | \$ 46,655.00 |
| Brazo B Triplete- Nivo+Ipi+Caboz (C14,C17,C20,C23,C26 y cada 3 ciclos.....) | \$ 23,879.00 |
| Brazo C - Sunitinib Día 1 (C5,C6,C7.....) | \$ 41,729.00 |
| Brazo C - Sunitinib Día 22 (C5,C6,C7.....) | \$ 11,523.00 |

Para las muestras de Farmacocinética (PK) e Inmunogenicidad colectadas a partir del Ciclo 7 del Brazo A y del ciclo 5 del Brazo B y cada 16 semanas a partir del C23 hasta 2 años y en visitas de seguimiento adicionales, se pagará al sitio un monto de \$1,190.00 (Un mil ciento noventa pesos 00/100 MN) por paciente por visita.

Las visitas adicionales de Seguimiento por Sobrevida realizadas cada 12 semanas de acuerdo con el Protocolo, serán pagadas contra factura, a un monto de \$2,773.00 (Dos mil setecientos setenta y tres pesos 00/100 MN) después de haber ingresado los datos en las formas de reporte de caso en el sistema de captura electrónica o papel.

II. Las visitas No Programadas para sujetos que se encuentren participando en el estudio serán pagadas contra factura a un monto máximo de \$2,875.00 (Dos mil ochocientos setenta y cinco pesos 00/100 MN) por sujeto por visita, mediante un reporte emitido por el Patrocinador al finalizar el estudio.

III. El Costo de las Tomografías ó Resonancias Magnéticas con medio de contraste de Pecho/Torax, Abdomen, Pelvis, Cabeza/Cerebro y área sospechosa, que se le realiza a los sujetos por indicaciones clínicas, serán reembolsadas contra factura, previa aprobación de El Patrocinador. Las que son requeridas por protocolo se encuentran incluidas dentro del Costo total de la visita.

IV. Si se realiza una **Biopsia de Tumor** durante la visita de Selección o cuando sea Clínicamente indicado se pagará de acuerdo a la cotización presentada, previa aprobación de El Patrocinador, y se reembolsará contra factura.

| Biopsias de Tumor |
|--|
| Laparoscopia quirúrgica, con Biopsia sencilla o múltiple |
| Biopsia o Exciisión de Ganglio(s) Linfático |
| Biopsia Hepática, con aguja percutánea. |

V. El procedimiento de Fracción de eyección cardiaca (por ecocardiograma o MUGA) que se le realiza a los pacientes dentro de los 28 días previos a la aleatorización se pagará contra factura, mediante reembolso previa aprobación del Patrocinador a un costo máximo de \$8,884.00 (Ocho mil ochocientos ochenta y cuatro pesos 00/100 MN) por paciente.

VI. Los laboratorios Locales que se realizan en la visita de seguimiento 2 por toxicidad, serán pagados contra factura, previa aprobación de la cotización por parte de El Patrocinador.

VII. El pago de los procedimientos via reembolso deberá estar respaldado, por un reporte generado por el sitio de investigación el cuál deberá contener como datos mínimos requeridos el número de paciente, nombre de la visita en la cuál se realizó el procedimiento, fecha en la que se realizó el procedimiento y el costo del procedimiento. Para que el pago proceda dicho reporte deberá contener la aprobación del Site Manager asignado. El reporte deberá enviarse de manera trimestral como requerimiento mínimo, sin embargo, el sitio podrá cambiar la periodicidad del mismo, pudiendo ser menor a la estipulada.

VIII. El Patrocinador proporcionara al sitio de investigación mediante un proveedor local los siguientes insumos: filtros y venoclisis de 02. A 1.2 micrómetros.

IX. El Patrocinador proporcionara al sitio de investigación la medicación de estudio especificada en el protocolo. Para la medicación de soporte o de escape por motivos preventivos, diagnósticos o terapéuticos, como componentes del estándar de atención médica para un diagnóstico, El Patrocinador la proporcionará mediante un proveedor local, o bien podrá ser reembolsada, contra factura, previa aprobación por parte del personal de BMS.

X. COSTOS ADICIONALES

Los costos razonables adicionales de conformidad con el presente Acuerdo podrán ser reintegrados/pagados sólo si todo lo que sigue es cierto con respecto al costo y la actividad asociada:

- Estén directamente relacionados con la realización del estudio;
- El monto máximo a ser reintegrado/pagado haya sido aprobado previamente por el PATROCINADOR por escrito e informado a todas las partes; Y
- Estén respaldados por facturas y/o recibos bien detallados entregados al PATROCINADOR en tiempo y forma.

XI. ACTIVIDADES DE RECLUTAMIENTO:

• El PATROCINADOR podrá, a su exclusivo criterio, reintegrar los costos razonables en los que haya incurrido la INSTITUCIÓN/INVESTIGADOR en relación con actividades de reclutamiento, solo en la medida en que todo lo siguiente se cumpla:

- Las actividades hayan sido revisadas y aprobadas por el Comité de Ética pertinente o que de lo contrario se lleven a cabo de total conformidad con las leyes y normas aplicables.
- el PATROCINADOR haya aprobado previamente la actividad y el monto máximo a ser reintegrado por escrito, Y
- el PATROCINADOR haya recibido recibos o facturas bien detallados que documenten dicho gasto.

XII. Si el Comité de Ética/Investigación requiere de un pago por el proceso de revisión del protocolo se le hará el pago correspondiente contra factura, previa aprobación del Patrocinador.

XIII. Los gastos de viáticos por visitas programadas se encuentran incluidos en el Costo por visita. Sin embargo, para los sujetos que se encuentren participando en el estudio que requieran viajar más de 240 km viaje redondo, El Patrocinador podrá otorgar un reembolso adicional por dicho concepto. El monto de los gastos deberán ser aprobados previamente por El Patrocinador y deberán de comprobarse mediante facturas, recibos o documentación de soporte.

XIV. El pago de Fallas de selección serán cubiertas a un monto de \$20,865.00 (Veinte mil ochocientos sesenta y cinco pesos 00/100 MN), una vez que el Periodo de Enrolamiento haya concluido. Se entiende por falla de selección como cualquier sujeto que haya firmado Informe de Consentimiento y completado los procedimientos de selección, pero falló en el cumplimiento de algún criterio para poder entrar a la siguiente fase del estudio. El número máximo de Fallas de Selección permitido esta basado en la siguiente tabla:

| Número Total de Sujetos Randomizados | Número de Fallas de Selección Pagadas |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 0 - 5 Sujetos | 2 |
| 6 - 10 Sujetos | 3 |
| 11 - 15 Sujetos | 4 |
| 16 - 20 Sujetos | 5 |
| 21 - 25 Sujetos | 6 |

XV. Los Pagos de Visitas se realizarán de manera mensual, el primer pago será 30 días posteriores a la primera visita de randomización (FPFT). El término de pago es de 20 días hábiles posteriores a la recepción via correo electrónico del Comprobante Fiscal Digital (CFDI con archivos pdf y xml). Los pagos se generan una vez que las Formas de reporte de Caso (eCRFs) son completadas de acuerdo a lo siguiente:

- La captura de datos en el sistema RAVE/eCRFs deberá completarse dentro de los 5 días hábiles posteriores a que el Sujeto complete los procedimientos de cada visita.
- Las Discrepancias de la base de datos (queries) deberán resolverse dentro de los 5 días hábiles posteriores a la recepción de la misma (aplica para las discrepancias generadas durante el estudio y las discrepancias generadas después de haber terminado el estudio).

XVI. El Investigador Principal será responsable de realizar las siguientes actividades aun habiendo recibido el pago por la última visita sin importar si tiene o no sujetos activos en el protocolo de investigación:

- Todas las formas de reporte de caso hayan sido completadas y hayan sido aprobadas (Firma electrónica) por el Investigador en el sistema de captura electrónica llamado RAVE.
- Todo el material no utilizado haya sido devuelto o destruido en el sitio.
- El sitio haya completado y enviado todas los formatos solicitados por el PATROCINADOR, se haya hecho la reconciliación de medicamento y haya sido devuelto a Bristol-Myers Squibb México.

4) Todas las discrepancias en la base de datos (queries) enviadas al investigador hayan sido resueltas.

XVII. En caso de terminación prematura de este Estudio, la aportación para el Estudio se determinará y pagará con base en el tipo y el número de visitas concluidas por cada sujeto.

XVIII. Todas las visitas realizadas durante el estudio se pagarán de acuerdo al programa de actividades "durante el estudio".

XIX. El PATROCINADOR hará el pago después de haber recibido las Formas de Reporte de Caso (FRC) llenadas satisfactoriamente. Una FRC llenada satisfactoriamente se define como una forma en la que el sujeto ha cumplido con todos los criterios del protocolo y se han registrado en la FRC todos los eventos identificados ocurridos en una visita programada, según la descripción del Diagrama de Flujo/Programa de Actividades del protocolo.

XX. La firma de Investigador (y/o de su representante) y del representante de Bristol-Myers Squibb en el Convenio del Estudio Clínico implican la aceptación de los términos de pago tal como se establecen en este documento.

XXI. Los sujetos que hayan sido aleatorizados inadecuadamente sin cumplir con los criterios para la distribución aleatoria del estudio serán considerados como casos de violación al protocolo y no se hará ningún pago para dichos sujetos.

XXII. Los gastos para los sujetos que sean aleatorizados pero que no concluyan el protocolo por razones distintas al fracaso del tratamiento o eventos adversos relacionados con el medicamento serán reembolsados en los gastos prorrateados para los procedimientos ejecutados.

XXIII. La aportación se pagará en moneda nacional si los estudios son desarrollados dentro de México y en dólares si los estudios son desarrollados fuera de éste.

XXIV. Si el número de pacientes incrementa, pero el pago por paciente completado permanece sin cambio, el monto total se ajustará conforme al número total de pacientes completados

