

COOPERATIVE AGREEMENT TO CONDUCT A PROJECT OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL IN THE HEALTH FIELD, HEREINAFTER "THE PROTOCOL", WHICH IS ENTERED INTO BY THE PARTY OF THE FIRST PART THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN" ["SALVADOR ZUBIRÁN" NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES AND NUTRITION"], HEREINAFTER "THE INSTITUTE", REPRESENTED IN THESE PROCEEDINGS BY ITS GENERAL DIRECTOR, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, WHO IS ASSISTED BY DR. GERARDO GAMBA AYALA, RESEARCH DIRECTOR; BY THE PARTY OF THE SECOND PART, MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. ACTING IN ITS OWN NAME AND RIGHT AT THE REQUEST OF MERCK SHARP & DOHME CORP. HEREINAFTER "THE SPONSOR", REPRESENTED BY LIC. LOURDES ESTELA PORTILLO CAMARGO ACTING AS LEGAL REPRESENTATIVE, AND WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY FIDEL DAVID HUITZIL MELENDEZ, M.D., IN HIS/HER ROLE AS PRINCIPAL INVESTIGATOR HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR", IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING STATEMENTS, DEFINITIONS, AND CLAUSES:

STATEMENTS

I. THE INSTITUTE, REPRESENTED BY ITS DIRECTOR GENERAL, STATES:

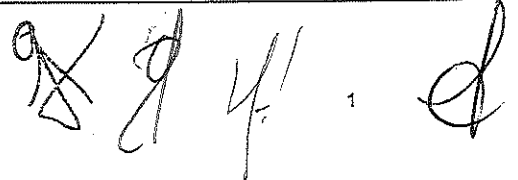
I.1. That it is a Decentralized Public Entity of the Federal Public Administration and its powers include assisting in the operation and consolidation of the Sistema Nacional de Salud [National Health System], also provides

CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE "EL PROTOCOLO", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO EN ESTE ACTO, POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA SEGUNDA PARTE LA EMPRESA MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. ACTUANDO EN SU PROPIO NOMBRE Y DERECHO A SOLICITUD DE MERCK SHARP & DOHME CORP. EN ADELANTE "EL PATROCINADOR", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR LA LIC. LOURDES ESTELA PORTILLO CAMARGO EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DR. FIDEL DAVID HUITZIL MELENDEZ, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADOR PRINCIPAL, EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:

DECLARACIONES

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

I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así



outpatient and inpatient care to the population requiring care in its area of specialization and expertise, in the facilities available for such purpose, with an option for free care based on patients socioeconomic conditions, without fees undermining its social purpose. It provides professional health, hospital, and laboratory services and clinical studies, and through such services it performs scientific research activities in the health field, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic Law of the Federal Public Administration; 14 and 15 of the Federal Law of Parastatal Entities; 1; 2, sections III, IV, VII, and IX; 6 sections I and II; 9 section V; 37, 39 section IV and 41 of the Law of National Health Institutes and Articles 3 sections I, II, and XIV and 34 section I of the Organic Bylaws of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", and the Guidelines for Administration of Third Party Resources Allocated to Fund Research Projects of the Institutos Nacionales de Salud.

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; 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, y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

I.2. That "THE INSTITUTE" conducts health research projects, according to the provisions in Articles 3 section IX; 96; 100 section VI of the General Health Law; 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the General Health Law Regulations on Health Research, as well as the provisions contained the Internal Regulations of the Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud [Interinstitutional Commission on Health Research] and the Guidelines for Administration of Third Party Resources Allocated to Fund Research Projects of the National Health Institutes; using external funds provided by the Sponsors, through signing Cooperative Agreements. The purpose of entering into these agreements is not independent service provider activities, since said funds or resources are not part of "THE INSTITUTE" assets, but rather the funds and resources are managed to fund research projects or protocols.

I.2. Que "EL INSTITUTO" realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud; mediante fondos externos que proporcionan los Patrocinadores, mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio de "EL INSTITUTO", sino que los administra

I.3. That the external funds or resources that "THE INSTITUTE" receives from "THE SPONSOR" to conduct the Scientific Research "PROTOCOL" are not subject to tax because of its nature and is being developed by a decentralized organism as "THE INSTITUTE" and therefore are not a basis for Value-Added Tax payment, pursuant to Article 15, section XV of the Law of Value-Added Tax.

I.4. That the Research Project will be carried out, according to the provisions in Protocol number MK-7902-002, titled "Phase 3 Multicenter, Randomized, Doubleblinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LEAP-002)", hereinafter "THE PROTOCOL", which describes its nature and scope and is added here as a reference.

I.5. That Dr. David Kershenovich, in his role as Director General of "THE INSTITUTE" is sufficiently authorized to enter into this Cooperative Agreement, in accordance with the provisions in Article 19, section I of the Law of National Health Institutes; 37, 38, and 39 of the Law of Planning.

I.6. That "THE INSTITUTE" has its address at Avenida Vasco de Quiroga, number 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México, with Federal Taxpayer Number INC710101 RH7, which is indicated for all legal purposes of the Agreement.

para financiar proyectos o protocolos de investigación.

I.3. Que los fondos externos o recursos que "EL INSTITUTO" percibirá de "EL PATROCINADOR" para la realización de "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no son gravables por ser un estudio clínico desarrollado por un organismo descentralizado como lo es "EL INSTITUTO" y por ende no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

I.4. Que la realización del Proyecto de Investigación se llevará a cabo conforme a lo dispuesto en el Protocolo número MK-7902-002, titulado "Estudio clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo para evaluar la seguridad y eficacia de lenvatinib (E7080/MK-7902) en combinación con pembrolizumab (MK-3475) frente a lenvatinib como tratamiento de primera línea en participantes con carcinoma hepatocelular avanzado (LEAP-002)", en adelante "EL PROTOCOLO", el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.

I.5. Que el Doctor David Kershenovich Stalnikowitz, en su calidad de Director General de "EL INSTITUTO" cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación.

I.6. Que "EL INSTITUTO" tiene su domicilio en la Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México, con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

[Handwritten signatures and initials]

I.7. That **“THE INSTITUTE”** has the infrastructure and highly trained Investigators to conduct the Protocol, according to the terms indicated below.

I.8 **“THE INSTITUTE”** represents and warrants that to the best of its knowledge, it will not use in any capacity, in connection with any services to be performed under this AGREEMENT, any individual who has been debarred in its profession exercise or disqualify under the Federal Law of Administrative Responsibilities of Public Servants, Chapter I, Sections 8, fraction XX in force and/or the United States Federal Food, Drug and Cosmetic Act, or exclusion from a United States federal healthcare program, if **“THE INSTITUTE”** has knowledge and **“THE INTITUTE”** will inform **“THE SPONSOR”**.

II. THE SPONSOR, REPRESENTED BY ITS AGENT, STATES:

II.1. That it is a company incorporated according to the Laws of the Mexican Republic, which is recorded in Notarial Instrument number 50,185, dated 19th August, 2004, executed in the presence of Ignacio Soto Sobreyra y Silva, Notary Public number 13, of the Mexico City, the first certified copy of which is duly registered in the Public Registry of Property and Commerce of Mexico City in the commercial folio number 324,252.

II.2. That the corporate purpose of its client is the purchase, sale, acquisition, export and merchandising of all kinds of chemical, medical, pharmaceutical, biological and nutritional products, among others, which is recorded in the notarial instrument described in the above paragraph.

I.7. Que **“EL INSTITUTO”** cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

I.8 **“EL INSTITUTO”** declara y garantiza que, en la medida de sus posibilidades, bajo ninguna circunstancia o motivo, los servicios contemplados en el presente CONVENIO, los llevará a cabo persona alguna que haya sido removida o destituida de su cargo, o en todo caso inhabilitada para ejercer su profesión conforme a la Ley General de Responsabilidades Administrativas de los Servidores Públicos, Capítulo I, Artículos 8, Fracc. XX vigente y/o por la Ley Federal de Alimentos, Medicinas y Cosméticos de los Estados Unidos o la exclusión de cualquier programa federal de cuidado de la salud proveniente de los Estados Unidos si es que así tuviera conocimiento por cualquier medio **“EL INSTITUTO”**.

II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO.

II.1. Que su representada es una sociedad constituida conforme a las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la Escritura Pública número 50,185, de fecha 19 de Agosto de 2004, otorgada ante la fe del Licenciado Ignacio Soto Sobreyra y Silva Notario Público número 13, de la Ciudad de México, cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio de la ciudad de México (antes Distrito Federal), en el folio mercantil número 324,252.

II.2. Que el objeto social de su representada es la compra, venta, adquisición, exportación y comercialización de todo tipo de productos químicos, medicinales, farmacéuticos, biológicos y nutricionales, entre otros, el cual tiene constancia en la escritura indicada, descrita en el inciso anterior.



II.3. That Ms. Lourdes Estela Portillo Camargo, in his/her capacity as Legal Representative, has sufficient authority to enter into this Agreement, as recorded in Notarial Instrument number 92,367 dated October 05th, 2018 granted before Mauricio Gálvez Muñoz Notary Public Number 39 in Mexico City, such authority has not been revoked, limited or restricted to date.

II.4. Who is acting bind or act on behalf of MERCK SHARP & DOHME CORP, Subsidiary of Merck & Co. Inc., and that the legal link that binds them derives from the Agreement dated November 1st, 2005 signed between Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. and Merck & Co., Inc., included as **Annex F**.

II.5 That its client wishes to enter into this Cooperative Agreement with **“THE INSTITUTE”** in order to entrust, through the Investigator, the conduct of **“THE PROTOCOL”** to it according to the corresponding project, under the terms indicated below.

And for the purposes of the foregoing, **“THE SPONSOR”** through the entity Schering Plough, S.A de C.V. and in accordance with **Annex A**, submitted the application to conduct said protocol to the Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios [Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risk, COFEPRIS, by its Spanish acronym], and such application was authorized under number 193300912X0563/2019 dated June 05th, 2019, signed by the Health Authorization Commissioner Graciela Aguilar Gil Samaniego; document approving Merck Sharp & Dohme Corp., as **“THE SPONSOR”** and **“THE INSTITUTE”** as a Participating Site for the conduct of the Protocol number MK-7902-002 titled **“Phase 3 Multicenter, Randomized, Doubleblinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus**

II.3. Que la C. Lourdes Estela Portillo Camargo, en su calidad de Representante Legal, cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública número 92,367 del 5 de Octubre de 2018, otorgado ante la fe del C. Mauricio Gálvez Muñoz, Notario Público Número 39 en la Ciudad de México, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

II.4. Que está actuando en nombre y representación de MERCK SHARP & DOHME CORP, Subsidiaria de Merck & Co. Inc., y que el vínculo jurídico que los une deriva del Convenio con vigencia a partir del 1 de noviembre de 2005 firmado entre Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. y Merck & Co., Inc., incluido como **Anexo F**

II.5 Que su representada tiene interés en celebrar con **“EL INSTITUTO”** el presente Convenio de Concertación con el objeto de encomendarle, a través de su investigador principal, la realización de **“EL PROTOCOLO”** conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

Y para efectos de lo anterior, **“EL PATROCINADOR”** a través de Schering Plough, S.A de C.V. y conforme al **Anexo A** del presente, gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número **193300912X0563/2019** de fecha **05 de junio de 2019**, firmada por el Comisionado de Autorización Sanitaria **Graciela Aguilar Gil Samaniego**; documento en el que se autoriza a Merck Sharp & Dohme Corp., como **“EL PATROCINADOR”** y a **“EL INSTITUTO”** como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo número MK-7902-002 denominado **“Estudio clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo para evaluar la seguridad y eficacia de lenvatinib (E7080/MK-7902) en combinación con pembrolizumab (MK-3475) frente a**

Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LEAP-002) ” dated September 20th, 2018, English Version and its Spanish translation version.

lenvatinib como tratamiento de primera línea en participantes con carcinoma hepatocelular avanzado (LEAP-002)” de fecha 20 de Septiembre de 2018, versión en inglés y su traducción correspondiente al español.

Likewise, it is mentioned that "THE SPONSOR" managed before the Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios [Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risk, COFEPRIS, by its Spanish acronym] the request to conduct that protocol, which was authorized under number 183300410A0242/2019 dated 18 January 2019 signed by Maribel Bernal Saldivar, Commissioner of Health Authorization.

De igual manera, se hace mención que "EL PATROCINADOR" gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 183300410A0242/2019 de fecha 18 de Enero de 2019 suscrita por Maribel Bernal Saldivar, Comisionado de Autorización Sanitaria.

II.6. That its client's address is located at Avenida San Jeronimo No. 369, Col. La Otra Banda, C.P. 01090 Mexico City, and its Federal Taxpayer Number is MS&040819FJA, which is indicated for all legal purposes of the Agreement.

II.6 Que el domicilio de su representada se encuentra ubicado en Avenida San Jerónimo No. 369, Col. La Otra Banda, C.P. 01090 Ciudad de México y su Registro Federal de Contribuyentes es MS&040819FJA, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

II.7. That its client is fully aware that the funds or resources to be provided to "THE INSTITUTE" for the conduct of "THE PROTOCOL" are not subject to tax, and therefore are not a basis for Value-Added Tax payment, pursuant to Article 15, section XV of the Law of Value-Added Tax.

II.7. Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a "EL INSTITUTO" para la realización de "EL PROTOCOLO", no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

III. "THE INVESTIGATOR", ON HIS/HER OWN BEHALF, STATES:

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

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

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

III.2. That he/she currently practices the profession of Surgeon Doctor, specializing in Medical Oncology, and that he/she is currently affiliated with the Hematology and Oncology Department in "THE INSTITUTE", and therefore, he/she has the knowledge necessary to conduct the "THE PROTOCOL" according to the terms indicated below.

III.2. Que actualmente ejerce la profesión de médico cirujano, en la especialidad de Oncología Médica, y que actualmente se encuentra adscrito al Departamento de Hematología y Oncología de "EL INSTITUTO", por lo cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el "EL PROTOCOLO" de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.



III.3. That he/she is familiar with the content of **"THE PROTOCOL"** as well as each and every one of the ethical provisions and guidelines to which he/she must adhere for the conduct of said protocol, undertaking to not conduct activities contrary to those provisions or to the Policies and Guidelines that govern **"THE INSTITUTE"** for such effects.

III.4. **"THE INVESTIGATOR"** represents and warrants that, at the date of formalization of this agreement, he has no knowledge no action, suit, claim investigation or legal or administrative proceeding is pending according to the General Law in Administrative Responsibilities for public servant and/or United States Federal Food, Drug and Cosmetic Act, or exclusion from a United States federal healthcare program or threatened relating to **"THE INVESTIGATOR"**'s debarment and the prohibition to exercise its profession. In this case, agrees to immediately inform **"THE SPONSOR"** in writing

IV. "BOTH PARTIES" STATE:

IV.1. That they have negotiated the terms and conditions of this Agreement in good faith, through their duly certified representatives, and that they are fully aware of its legal implications.

IV.2 **"THE INSTITUTE"** through **"THE INVESTIGATOR"** shall provide all of the services contemplated herein through fully trained and competent Study Staff (as defined below) having a skill level appropriate for the tasks assigned to them and shall ensure that all Study Staff comply with the terms of this **AGREEMENT** and **"THE PROTOCOL"**.

III.3. Que conoce el contenido de **"EL PROTOCOLO"** así como de todas y cada una de las disposiciones éticas y normativas a las que tendrá que ajustarse para el desarrollo del mismo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones y a las Políticas y Lineamientos que rigen en **"EL INSTITUTO"** para tales efectos.

III.4. **"EL INVESTIGADOR"** declara y garantiza que, a la fecha de formalización del presente convenio, no tiene conocimiento de ninguna acción, demanda, reclamo, investigación o procedimiento legal o administrativo que esté en trámite o pendiente de resolverse de conformidad con la Ley General de Responsabilidades Administrativas de los Servidores públicos y/o la Ley de Alimentos Medicinas y Cosméticos de los Estados unidos o la exclusión de cualquier programa federal de cuidado de la salud proveniente de los Estados unidos que amenace con respecto a la inhabilitación y/o la prohibición del ejercicio de su profesión. En caso de que llegara a plantearse la hipótesis antes señalada, lo informará inmediatamente y por escrito a **"EL PATROCINADOR"**.

IV. DECLARAN "AMBAS PARTES":

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

IV.2 **"EL INSTITUTO"** a través de **"EL INVESTIGADOR"** proveerán todos los servicios aquí contemplados a través del **PERSONAL DEL ESTUDIO** (como se define en el apartado V.27), que tenga un nivel de habilidades apropiado para realizar las labores que se les asignen y deberán asegurar, en la medida de sus posibilidades, se cumplan con todos los términos del presente **CONVENIO** y

[Handwritten signatures and initials]

| | |
|--|---|
| <p>V. DEFINITIONS:</p> <p>V.1. COOPERATIVE AGREEMENT: The instrument that is entered into by and between “THE INSTITUTE” and “THE SPONSOR”, in accordance with the specific functions entrusted to them by Articles 9 of the Organic Law of the Federal Public Administration; 37, 38, and 39 of the Law of Planning, 3 section IX, 96, 100, section VI of the General Health Law; 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the General Health Law Regulations on Research and with the specific functions entrusted to “THE INSTITUTE” by Articles 1 and 9 of the Organic Law of the Federal Public Administration; 5; 14 and 15 of the Federal Law of Parastatal Entities; 1; 2 sections III, IV, V, VI, VII, and IX; 9 section V; 37, 38, 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44; 45 of the Law of National Health Institutes; Articles 3 sections I, II, XIV, and 34 section I of the Organic Bylaws of the Institute and the provisions contained in the Guidelines for Administration of Third Party Resources Allocated to Fund Research Projects of the National Health Institutes.</p> <p>V.2. INSTITUTE: The Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.</p> <p>V.3. GUIDELINES: Guidelines for Administration of Third-Party Resources Allocated to Fund Research Projects of the National Health Institutes, valid from November 25th, 2010.</p> <p>V.4. COFEPRIS DICTUM: The previous opinion issued by the Secretariat of Health's Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risk (COFEPRIS) at the beginning of the Agreement's term, through its Comisión de Autorización Sanitaria [Health Authorization</p> | <p>de “EL PROTOCOLO” y sean seguidos por el Personal del Estudio.</p> <p>V. DEFINICIONES:</p> <p>V.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Es el instrumento que se celebra entre “EL INSTITUTO” y “EL PATROCINADOR”, de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción IX, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con las atribuciones conferidas a “EL INSTITUTO” por los artículos 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 9º fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3º fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.</p> <p>V.2. INSTITUTO: Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.</p> <p>V.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.</p> <p>V.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de la Secretaría de Salud, al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con</p> |
|--|---|

Commission], based on Articles 14 sections VI; VII; VIII; 18, 19, 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the General Health Law Regulations on Health Research.

V.5. RESEARCH PROTOCOL: Document specifying the background information and study or research objectives to be performed, clearly laying out the methodology to be followed.

V.6. SPONSOR: The individual or corporation that enters into this Agreement that provides the resources to **"THE INSTITUTE"** in order to conduct **"THE PROTOCOL"**.

V.7. RESOURCES: The contributions that **"THE SPONSOR"** will provide to **"THE INSTITUTE"** in order to conduct **"THE PROTOCOL"**, which are considered to be external funds and not assets of **"THE INSTITUTE"**. These funds are not subject to tax and therefore are not a basis for Value-Added Tax payment, pursuant to Article 15, section XV of the Law of Value-Added Tax.

V.8. "THE INVESTIGATOR": The professional in charge of the conduct and supervision of **"THE PROTOCOL"**.

V.9. INSTITUTE PERSONNEL: The medical and clinical support personnel, whom **"THE INSTITUTE"** will assign to conduct **"THE PROTOCOL"**.

V.10. FACILITIES: The place where **"THE PROTOCOL"** is conducted or executed, including, if necessary, the facilities, equipment, and supplies, according to what is established in the Research Project or Protocol itself.

V.11. PARTICIPANT: The individual, healthy or a patient, chosen as a research subject in the

fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

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

V.6. PATROCINADOR: Será la persona física o moral con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a **"EL INSTITUTO"** los recursos para la realización de **"EL PROTOCOLO"**.

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

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

V.9. PERSONAL DEL INSTITUTO: Será el personal médico y clínico de apoyo, que **"EL INSTITUTO"** asignará para que se lleve a cabo **"EL PROTOCOLO"**.

V.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta **"EL PROTOCOLO"**, incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el mismo Proyecto o Protocolo de Investigación.

V.11. PARTICIPANTE: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo,

[Handwritten signatures and initials]

| | |
|--|---|
| <p>Project or Protocol, according to the screening criteria established therein.</p> <p>V.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPANTS: The written consent of the participants in “THE PROTOCOL”, which must be obtained by “THE INVESTIGATOR” or the person appointed by “THE INSTITUTE” for such purpose, according to the Official Mexican Standard NOM-004-SSA3-2012 regarding medical records and the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects, adopted by the 18th WMA General Assembly, held in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, held in Tokyo, Japan, in October 1975; the 35th WMA General Assembly, held in Venice, Italy, in October 1983; the 41st WMA General Assembly, held in Hong Kong, in September 1989; the 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996; and the 52nd General Assembly, held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Washington 2002. Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly held in Seoul, Korea, October 2008; and the 64th General Assembly held in Fortaleza, Brazil in October 2013.</p> <p>V.13. RESOURCES FOR THE PARTICIPANTS: The resources provided by “THE SPONSOR” to defray the costs for the Participants, in “THE PROTOCOL”, when this is required.</p> <p>V.14. RESEARCH COMMITTEES: The committees in charge of approving and supervising “THE PROTOCOL”, according to the International Council for Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice Guidelines and</p> | <p>conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.</p> <p>V.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de los participantes en “EL PROTOCOLO”, que deberá obtener “EL INVESTIGADOR” o la persona que designe “EL INSTITUTO” para tal efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.</p> <p>V.13. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES: Serán los recursos aportados por “EL PATROCINADOR” para sufragar los gastos de los Participantes, en “EL PROTOCOLO” de Investigación, cuando esto se requiera.</p> <p>V.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar “EL PROTOCOLO”, conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación</p> |
|--|---|



according to the General Health Law on Clinical Research.

V.15. DRUGS AND SUPPLIES: The drugs, materials, and equipment that are required to conduct "THE PROTOCOL", which will be provided by "THE SPONSOR", according to the limits and guidelines established in "THE PROTOCOL".

V.16. CONFIDENTIAL INFORMATION: All the forms, reports, content, and information regarding "THE PROTOCOL" that are generated as a result of the conduct thereof, according to this Cooperative Agreement, until the forms, reports, content, and information have been published by "THE INSTITUTE".

V.17. PUBLICATION OF THE RESEARCH PROTOCOL RESULTS: The right that "THE INVESTIGATOR" has to publish the results of "THE PROTOCOL" to the scientific community, in accordance with the provisions in Article 120 of the General Health Law Regulations on Health Research.

V.18. CONACYT: The Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología [National Council of Science and Technology].

V.19. BIOMEDICAL RESEARCH: Research related to the study of humans, which must follow the generally accepted scientific principles and must be based on laboratory and animal experiments, as well as on an in-depth knowledge of relevant scientific literature.

V.20. HEALTH RESEARCH: Research that includes actions taken to contribute to the knowledge of biological and psychological processes in humans; to the knowledge of the links between causes of disease, medical practice, and social structure; to the prevention and control of health conditions; to the knowledge and

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

V.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar "EL PROTOCOLO", los cuales, serán proporcionados por "EL PATROCINADOR", conforme a los límites y pautas establecidas en "EL PROTOCOLO".

V.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL: Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de "EL PROTOCOLO" y que se generen como resultado de la ejecución del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación, hasta que los mismos hayan sido publicados por "EL INSTITUTO".

V.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene "EL INVESTIGADOR" responsable para publicar los resultados de "EL PROTOCOLO" a la comunidad científica, de conformidad con lo previsto en el artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud

V.18. CONACYT: Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

V.19. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: Es aquella que se relaciona con el estudio en seres humanos, la cual debe concordar con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentos de laboratorio y en animales, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.

V.20. 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

| | |
|---|---|
| <p>assessment of harmful effects of the environment on health; to the study of techniques and methods that are recommended or used to provide health services; and to the manufacture of health supplies.</p> | <p>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.</p> |
| <p>V.21. SECRETARIAT: The Secretariat of Health.</p> | <p>V.21. SECRETARÍA: A la Secretaría de Salud.</p> |
| <p>V.22. PROJECT LEAD: "THE INVESTIGATOR" who directs and coordinates the project to completion, funded by third party resources, and who receives the resources or who was appointed by the Director General of "THE INSTITUTE".</p> | <p>V.22. RESPONSABLE DEL PROYECTO: es "EL INVESTIGADOR" que dirige y coordina el desarrollo del proyecto hasta su conclusión, financiado con recursos de terceros, así como quien logre obtener los recursos o fuera designado por el Director General de "EL INSTITUTO".</p> |
| <p>V.23. "THE PROTOCOL": Structured development, with scientific methodology and protocol authorized by the Institute's Internal Research and Ethics Committee, and, if applicable, Biosafety and Animal Research Committees, the purpose of which is to advance scientific knowledge on health or disease and its likely application in healthcare; it includes applied health research, basic health research, biomedical research, and health research.</p> | <p>V.23. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales del Instituto, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.</p> |
| <p>V.24. RESEARCH SUPPORT: All administrative and operational activities related to a research project.</p> | <p>V.24. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.</p> |
| <p>V.25. CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION (CRO): The individual or corporation contracted by a sponsor that is assigned, through a contract, one or more activities related to health research sponsored in the country. Liability for all activities remains with "THE SPONSOR"</p> | <p>V.25. ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO/OIC): Aquella persona física o moral contratada por un patrocinador, a la cual se le transfiere mediante un contrato, una o más de las actividades respecto a las investigaciones en salud que se patrocina en el país. La responsabilidad de todas las actividades permanece con "EL PATROCINADOR"..</p> |
| <p>V.26 STUDY STAFF: (i) employees, officers of "THE INSTITUTE", including without</p> | <p>V.26 PERSONAL DEL ESTUDIO: Hace referencia a (i) empleados, funcionarios de "EL</p> |

limitation "THE INVESTIGATOR", and (ii) any agents, contractors or other third parties approved by "THE SPONSOR" in writing.

INSTITUTO", incluyendo a "EL INVESTIGADOR" sin ninguna limitación, y (ii) cualquier agente, contratista o terceros aprobados por escrito por "EL PATROCINADOR".

That, mutually acknowledging their capacity to act, "THE PARTIES" appear in these proceedings in order to be legally bound under the terms and conditions of this instrument, and, therefore, they enter into this Cooperative Agreement pursuant to the following:

Que en este acto comparecen "LAS PARTES", quienes se reconocen mutuamente la personalidad con que se ostentan, con la intención de quedar legalmente obligados bajo los términos del presente instrumento, y por lo tanto proceden a celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con las siguientes:

CLAUSES

CLÁUSULAS

ONE. OBJECTIVE: Whereas "THE PARTIES" have previously obtained the opinion of COFEPRIS, which is attached to this Cooperative Agreement as Annex A, "THE INSTITUTE" undertakes to conduct the Scientific Research Protocol titled "Phase 3 Multicenter, Randomized, Doubleblinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LEAP-002)" with Protocol number: MK-7902-002 and Ref. 2876, with regard Oncology, the objective of which is to contribute to the advance of scientific knowledge, as well as to fulfill the country's health needs through scientific and technological development in the biomedical, clinical, social medical, and epidemiological fields, pursuant to what is strictly established in "THE PROTOCOL", using the resources that are assigned to it by "THE SPONSOR".

PRIMERA. OBJETO: En virtud de que "LAS PARTES" han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el cual se adjunta al presente Convenio de Concertación como Anexo A, "EL INSTITUTO" se compromete a llevar a cabo el desarrollo del Protocolo de investigación científica denominado "Estudio clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo para evaluar la seguridad y eficacia de lenvatinib (E7080/MK-7902) en combinación con pembrolizumab (MK-3475) frente a lenvatinib como tratamiento de primera línea en participantes con carcinoma hepatocelular avanzado (LEAP-002)" con número de Protocolo: MK-7902-002 y Ref. 2876, en materia de Oncología que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en "EL PROTOCOLO", mediante los recursos que le proporcione "EL PATROCINADOR".

TWO: "THE PARTIES" agree that "THE PROTOCOL" will be carried out according to the ICH Good Clinical Practice Guidelines and according to the General Health Law on Clinical

SEGUNDA: "LAS PARTES" acuerdan que se llevará a cabo "EL PROTOCOLO" conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de



[Handwritten signatures and initials]

Research and the current laws on National and International Organizations that may apply to **“THE PROTOCOL”**:

“THE PARTIES” agree that **“THE PROTOCOL”** will be conducted according to all the current and applicable legislation, including Laws, Regulations, Official Mexican Standards, and any other criterion or provision established by the appropriate Mexican Authorities involved in the conduct of the Study, as well as the relevant international guidelines and regulations, such as the WMA Declaration of Helsinki, the applicable laws and regulations on implementing good clinical practice in the conduct of clinical studies with medicinal products for human use, the good clinical practice guidelines and standards (e.g., ICH guidelines) and all the national and international directives and regulations on the subject.

Any amendment to **“THE PROTOCOL”** proposed by either of **“THE PARTIES”** must be in writing and approved by both parties, and it must have authorization from the respective Committees and from COFEPRIS, if required. Otherwise, the amendment shall not apply.

THREE. AMOUNT OF THE CONTRIBUTION: **“THE SPONSOR”** will give **“THE INSTITUTE”** the resources to conduct **“THE PROTOCOL”**, according to the amounts and deadlines established in the use of resources stipulated in **Annex C**, which is an integral part of this Agreement.

Said resources are considered to be external funds and not part of **“THE INSTITUTE”** assets. As a result, they are not subject to tax and therefore are not a basis for Value-Added Tax payment, pursuant to Article 15, section XV of the Law of

Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para **“EL PROTOCOLO”**.

“LAS PARTES” acuerdan que **“EL PROTOCOLO”** será conducido de acuerdo con toda la legislación vigente y aplicable, incluyendo Leyes, Reglamentos, Normas Oficiales Mexicanas, así como cualquier otro criterio o disposición que establezcan las autoridades mexicanas competentes involucradas en la conducción del Estudio, así como las regulaciones y guías internacionales relevantes, tales como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, las leyes y regulaciones aplicables sobre la implementación de las buenas prácticas clínicas en la conducción de estudios clínicos de productos medicinales para uso humano, las guías y normas sobre las buenas prácticas clínicas (por ejemplo, las reglas del Consejo Internacional sobre Armonización [ICH]) y todas las directrices y regulaciones nacionales e internacionales en la materia.

Cualquier modificación a **“EL PROTOCOLO”** que proponga alguna de **“LAS PARTES”**, deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas, y contar con la autorización de los respectivos Comités y de COFEPRIS, si así se requiere, en caso contrario, la modificación no será procedente.

TERCERA. MONTO DE LA APORTACIÓN: **“EL PATROCINADOR”** entregará a **“EL INSTITUTO”** los recursos para llevar a cabo **“EL PROTOCOLO”**, conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de recursos estipulados en el **Anexo C**, que forma parte integrante del presente Convenio.

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio de **“EL 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,



Value-Added Tax. Therefore, this Agreement will serve as the fullest receipt that may lawfully correspond to all the resources that **"THE SPONSOR"** gives to **"THE INSTITUTE"** to conduct **"THE PROTOCOL"**.

Annex C of this Agreement specifies the amounts that **"THE SPONSOR"** or the person appointed by the Sponsor will pay for the Clinical Study, the time of such payments, and the recipient. Said amounts will represent the fair market value of the covered costs associated with the Clinical Study and they will not take into account the volume or the value of any recommendation or business.

The total amount must at least include the following items:

- 1) Indirect costs
- 2) Percentage in favor of **"THE INSTITUTE"**
- 3) Emergency expenses
- 4) Operational expenses
- 5) Purchases of supplies and equipment
- 6) Investment expenses
- 7) Financial support for the personnel participating in **THE PROTOCOL**
- 8) Contracting of collaborators

FOUR. TERM: "THE PARTIES" agree that the Agreement will have a fixed term of (5) **five years**, counted from the last date on the signature page, which may be extended upon mutual agreement, through an Amendment Agreement, with a written notification of the need for the extension in writing and 60 days in advance.

FIVE. "THE SPONSOR's" OBLIGATIONS:

1. **"THE SPONSOR"** will provide **"THE INSTITUTE"**, according to the amounts and periods agreed to in **Annex C**, with sufficient

fracción XV 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"**.

El **Anexo C** del presente convenio, especificará los montos que **"EL PATROCINADOR"** o la persona que esta designe pagarán por el Estudio clínico, el momento de tales pagos y el destinatario. Dichos montos representarán el valor justo de mercado de los costos cubiertos asociados con el Estudio clínico y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.

El monto total debe contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:

- 1) Gastos indirectos
- 2) Porcentaje a favor de **"EL INSTITUTO"**
- 3) Gastos de carácter urgente
- 4) Gastos de operación
- 5) Adquisiciones de insumos y equipos
- 6) Gastos de inversión
- 7) Apoyos económicos al personal participante en **"EL PROTOCOLO"**
- 8) Contratación de colaboradores

CUARTA. VIGENCIA: "LAS PARTES" convienen que la vigencia del Convenio será de (5) **cinco años**, contados a partir de la fecha de su firma, plazo que podrá ser ampliado de común acuerdo mediante Convenio Modificadorio, siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación con 60 (sesenta) días naturales de anticipación.

QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":

1. **"EL PATROCINADOR"** aportará a **"EL INSTITUTO"**, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, en el **Anexo C**, los recursos en

[Handwritten signatures and initials]

resources to conduct and complete the respective research project, so that "THE PROTOCOL" is not suspended.

a) In the event that "THE PROTOCOL" is suspended because "THE SPONSOR" does not provide the necessary resources according to this agreement, Annex C and "THE PROTOCOL" is considered by the applicable laws

b) When research projects funded by third parties (Pharmaceutical Industry), "THE INVESTIGATOR" and "THE SPONSOR", will be carried out in accordance with the regulations and legal provisions in force of copyright and industrial property in Mexico

2. "THE SPONSOR" will provide "THE INSTITUTE", payment according to the amounts and periods agreed to in Annex C. The payment(s) set forth in Annex C are acknowledged by the parties hereto to be adequate consideration for the work undertaken hereunder.

With the following items:

- 1) Indirect costs
- 2) Percentage in favor of "THE INSTITUTE"
- 3) Emergency expenses
- 4) Operational expenses
- 5) Purchases of supplies and equipment
- 6) Investment expenses
- 7) Financial support for the personnel participating in THE PROTOCOL
- 8) Contracting of collaborators

3. "THE SPONSOR" recognizes that all property acquired by "THE INSTITUTE" with resources of third parties, will be part of the heritage of "THE INSTITUTE", and "THE INSTITUTE" shall have it properly inventoried and protected according to the regulations.

cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que "EL PROTOCOLO" no se suspenda.

a) En el supuesto de que se suspenda "EL ESTUDIO" porque "EL PATROCINADOR" no suministre los recursos necesarios de acuerdo a este convenio, el Anexo C y "EL PROTOCOLO" sea considerado por las leyes aplicables.

b) Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros (Industria Farmacéutica), "EL INVESTIGADOR" y "EL PATROCINADOR", se regirán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México

2. "EL PATROCINADOR" aportará a "EL INSTITUTO", de acuerdo a los montos y plazos convenidos, en el Anexo C, El pago (s) establecido en el Anexo C es reconocido por las partes que se utilizará de acuerdo a los requerimientos del estudio,

Que contemplan lo siguiente rubros:

- 1) Gastos indirectos
- 2) Porcentaje a favor de "EL INSTITUTO"
- 3) Gastos de carácter urgente
- 4) Gastos de operación
- 5) Adquisiciones de insumos y equipos
- 6) Gastos de inversión
- 7) Apoyos económicos al personal participante en "EL PROTOCOLO"
- 8) Contratación de colaboradores

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



4. "THE SPONSOR" undertakes to carry out the Monitoring Plan of "THE PROTOCOL" in order to verify its compliance, with the understanding that this obligation is independent of the supervision "EL INVESTIGADOR".

5. "THE SPONSOR" will provide "THE INSTITUTE" with the necessary equipment to carry out the Study.

SIX. THE INSTITUTE'S OBLIGATIONS: "THE INSTITUTE" agrees that the research projects and teaching activities related to "THE PROTOCOL", funded with third-party resources, will be subject to the following:

a) They must be approved by the Director General of "THE INSTITUTE", following a favorable opinion by the corresponding Internal Research Committee and by COFEPRIS, if applicable due to the nature of "THE PROTOCOL".

b) "THE INSTITUTE", through its Director General, will inform the Governing Body, twice a year, through the institutional folder, of the progress of research projects, during the agreed upon time. The report must include the project title, enrollment site, participating investigators, line of research, scheduled start and end date, internal and external funding, progress at the first and second half of the year, objectives, progress details in the reporting period, and comments.

c) The Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad [Coordinating Commission of the National Health Institutes and Highly Specialized Hospitals] will be informed of the Institute's research projects, through the Governing Body folder, received by the public official of this Government Agency, in his or her capacity as

4. "EL PATROCINADOR" se obliga a llevar a cabo el Plan de Monitoreo de "EL PROTOCOLO" con la finalidad de verificar su cumplimiento, bajo el entendido de que dicha obligación es independiente a la de supervisión "EL INVESTIGADOR".

5. "EL PATROCINADOR" proporcionará a "EL INSTITUTO" el equipo necesario para la realización del Estudio.

SEXTA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: "EL INSTITUTO" se compromete a que los proyectos de investigación y actividades docentes relacionadas con "EL PROTOCOLO", financiados con recursos de terceros, se sujetaran a lo siguiente:

a) Deberán ser autorizados por el Director General de "EL INSTITUTO", previo dictamen favorable de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de ser aplicable por la naturaleza de "EL PROTOCOLO".

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

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

[Handwritten signatures and initials]

Secretary thereof.

d) The conduct of research projects will be reviewed by the Internal Committee in charge of monitoring the use of resources allocated to the research and/or by the Internal Research Committee at any given time, and the Director General of "THE INSTITUTE" will report the results to the Governing Body.

e). Health research will be carried out according to the general guidelines in strict compliance with the General Health Law, the General Health Law Regulations on Health Research, as well as the Official Mexican Standards, in particular, NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for the execution of research projects for human health and other applicable provisions.

For biomedical research, "THE INSTITUTE" shall be subject to the WMA Declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects, adopted by the 18th WMA General Assembly, held in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, held in Tokyo, Japan, in October 1975; the 35th WMA General Assembly, held in Venice, Italy, in October 1983; the 41st WMA General Assembly, held in Hong Kong, in September 1989; the 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996; and the 52nd General Assembly, held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Washington 2002. Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly held in Seoul, Korea, October 2008; and the 64th General Assembly held in Fortaleza, Brazil in October 2013.

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

e) La investigación para la salud, incluida la del presente convenio, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales, 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, en particular, la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, y demás disposiciones aplicables.

En materia de investigación biomédica, "EL INSTITUTO" se sujetará a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para la investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

f) The researchers may submit research projects to the Committees described in paragraph a) of this section at any time, so that they may issue the corresponding opinion.

g) "THE INSTITUTE" may hire non-base employees of the support staff that "THE INVESTIGATOR" will request for the propose of participating e in the "THE PROTOCOL", under the understanding that the payment for such service will be charged to the resources that "THE SPONSOR" contributes, according to the budget of "THE PROTOCOL",

SEVEN. TAXES: The Resources that "THE SPONSOR" will provide to "THE INSTITUTE" in order to conduct "THE PROTOCOL" are considered to be external funds and not assets of "THE INSTITUTE", which will only manage them. Therefore, these funds are not subject to tax and as a result are not a basis for Value-Added Tax payment, pursuant to Article 15, section XV of the Law of Value-Added Tax.

Therefore, "THE PARTIES" agree that in order for "THE SPONSOR" to certify the contribution of the Resources to "THE PROTOCOL", this Agreement shall serve as the fullest receipt that may lawfully correspond for all legal purposes.

EIGHT. REGARDING THE PROTOCOL: "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" that the procedures established in "THE PROTOCOL", through which "THE PROTOCOL" is carried out, is attached to this Cooperative Agreement as **Annex B**, becoming an integral part of this Agreement.

"THE INVESTIGATOR" will conduct each Clinical Study strictly according to the Protocol approved by "THE SPONSOR", the

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

g) "EL INSTITUTO" llevará acabo la contratación del personal de apoyo que "EL INVESTIGADOR" le solicite con la finalidad de participar en el "EL PROTOCOLO", bajo el entendido de que el pago que por tal servicio se efectué, será con cargo a los recursos que "EL PATROCINADOR" aporte, acorde a lo previsto en el presupuesto de "EL PROTOCOLO",

SÉPTIMA. IMPUESTOS: Los Recursos que "EL PATROCINADOR" entregará a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", se consideran fondos externos y no del Patrimonio de "EL INSTITUTO", el cual únicamente los administra, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

En tal virtud, "LAS PARTES" están de acuerdo en que para efectos de que "EL PATROCINADOR" pueda acreditar la aportación de los Recursos a "EL PROTOCOLO", el presente Convenio servirá de recibo más amplio que en derecho corresponda, para todos los efectos legales a que haya lugar.

OCTAVA. DEL PROTOCOLO: "EL INSTITUTO" conviene con el "EL PATROCINADOR" que "EL PROTOCOLO" mediante el cual se desarrollarán los procedimientos establecidos en la investigación, se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo B**, pasando a formar parte integrante del presente Convenio.

"EL INVESTIGADOR" llevará a cabo el Estudio clínico estrictamente de acuerdo con "EL PROTOCOLO" aprobado por "EL

corresponding Committees and COFEPRIS, with the related Informed Consent Form, within the scope accorded in this Agreement, and "THE SPONSOR"'s instructions.

"THE INVESTIGATOR" shall ensure that all the subjects enrolled in the Clinical Study are informed, in accordance with the ICH/GCP guidelines, of all the relevant aspects of their participation in the Clinical Study, and that they have given their informed consent in writing using the Informed Consent Form.

"THE PARTIES" agree that in the event that there is any disagreement or conflict between the Protocol and this Cooperative Agreement, "THE PROTOCOL" shall prevail with respect to the procedures and methodology for conducting "THE PROTOCOL", matters of science, medical practice, and the safety of the PARTICIPANTS. In all other matters, the provisions agreed upon in the Cooperative Agreement shall prevail.

NINE. REGARDING THE INVESTIGATOR:
"THE INVESTIGATOR" is bound to:

A) "THE INVESTIGATOR" will be responsible for the direction and supervision of all Study efforts in accordance with "THE PROTOCOL" and this AGREEMENT.

B) Conduct "THE PROTOCOL" and may receive financial support according to the terms and conditions of Chapter III, Number 10, Section A, Paragraph I of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Allocated to Fund Research Projects.

C) Not to intervene, by reason of their duties, in any form, on attention, processing or resolution of matters in which they have personal, family or business interest, including those that may result

PATROCINADOR", por los Comités Correspondientes y por "COFEPRIS", con el Formulario de consentimiento informado que corresponda, con los alcances pactados en el presente Convenio y las instrucciones de "EL PATROCINADOR".

"EL INVESTIGADOR" garantizará que todos los sujetos inscritos en el Estudio clínico sean informados, de conformidad con lo establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el Estudio clínico, y que hayan dado su consentimiento informado por escrito usando el Formulario de consentimiento informado.

"LAS PARTES" convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre "EL PROTOCOLO" y el presente Convenio de Concertación, "EL PROTOCOLO" prevalecerá con respecto a los procedimientos o metodología para la realización de "EL PROTOCOLO" cuestiones de ciencia, práctica médica y seguridad de los PARTICIPANTES. En todos los demás asuntos prevalecerá lo acordado en este Convenio de Concertación.

NOVENA. DEL INVESTIGADOR: "EL INVESTIGADOR" se obliga a:

A) "EL INVESTIGADOR" será responsable de la dirección y supervisión de todas las actividades del Estudio de acuerdo con "EL PROTOCOLO" y el presente CONVENIO.

B) Llevar a cabo "EL PROTOCOLO" y podrá recibir apoyos económicos en términos del Capítulo III, Numeral 10, Apartado A, Fracción I, de los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.

C) No intervenir, por motivo de su encargo, en la atención, tramitación o resolución de asuntos en los que tenga interés personal, familiar o de negocios, incluyendo aquellos de los que pueda



from any benefit for himself, his spouse or relatives by blood or affinity to the fourth degree, or civil relatives, or others with whom they have professional, labor or business partners or partnerships or relationships from which the public servant or persons referred to above are part of or have been part and the members of **"THE INVESTIGATOR"**'s immediate family relatives (including married and unmarried spouse; siblings, children, parents, grandparents) are not employed or engaged, whether paid or unpaid, in any of the following in a capacity that could allow the individual to influence the business of **"THE SPONSOR"** or its affiliates: (a) as government official (including a relationship with a governmental official which could cause the official to influence the business of **"THE SPONSOR"**); (b) on or serving in an official advisory capacity to any reimbursement committee, pricing committee, drug approval committee, formulary or similar committee; (c) in any other governmental position, including a position in an international governmental health organization, such as the WHO (World Health Organization) or UNICEF. **"THE INVESTIGATOR"** will advise **"THE SPONSOR"** to the extent **"THE INVESTIGATOR"** or **"THE INVESTIGATOR"**'s immediate family member's status described in the prior sentence changes during the term of this **AGREEMENT**.

Without waiving confidentiality provisions, **"THE INVESTIGATOR"** agrees to disclose the nature of **"THE INVESTIGATOR"**'s relationship with **"THE SPONSOR"** to the entities listed above or any other such entities and comply with any conflict of interest policies of such entities. In addition, **"THE INVESTIGATOR"** will as directed by **"THE SPONSOR"** (a) refrain for a specified period of time from participating in decisions that could impact **"THE SPONSOR"**'s or its affiliates business; (b) seek prior approval from such entity before entering into this **AGREEMENT**; and/or (c) disclose the business relationship with **"THE SPONSOR"** to such entity prior to each time

resultar beneficio alguno para él, su cónyuge o sus parientes consanguíneos o por afinidad hasta el cuarto grado, o parientes civiles, o para terceros con los que tenga relaciones profesionales, laborales o de negocios, o para socios o sociedades de las que el servidor público o las personas antes referidas formen o hayan formado parte y que los miembros de la familia inmediata de **"EL INVESTIGADOR"** (incluyendo la cónyuge o concubina; hermanos, hijos, padres, abuelos), no son empleados o están contratados, remunerados o no, en algún puesto que pueda permitir que el individuo influya en el negocio de **"EL PATROCINADOR"** o sus filiales en cualquiera de los siguientes supuestos: (a) como funcionario del gobierno (incluyendo una relación con un funcionario gubernamental que podría hacer que el oficial influya en el negocio de **"EL PATROCINADOR"**), (b) estar o servir en calidad de asesor oficial en alguna comisión de reembolso, comité de fijación de precios, comité de aprobación de medicamentos, comité de formulación o similar; (c) en cualquier otra posición gubernamental, incluyendo un puesto en una organización internacional de salud del gobierno, tales como la OMS (Organización Mundial de la Salud) o UNICEF. **"EL INVESTIGADOR"** informará a **"EL PATROCINADOR"** de los cambios ocurridos en el estatus descrito anteriormente durante la vigencia del presente **CONVENIO**.

Sin renunciar a las disposiciones de confidencialidad, **"EL INVESTIGADOR"** se compromete a revelar la naturaleza de la relación de **"EL INVESTIGADOR"** con **"EL PATROCINADOR"** a las entidades mencionadas anteriormente u otras entidades similares y cumplir con cualquier política sobre conflicto de intereses de dichas entidades. Además, **"EL INVESTIGADOR"** según sea instruido por **"EL PATROCINADOR"**: (a) se abstendrá durante un período determinado de tiempo de participar en las decisiones que podrían afectar a **"EL PATROCINADOR"** o sus negocios afiliados y (b) solicitará la aprobación previa por parte de dicha entidad antes de la firma

participating in any decision which could have an impact on the business of "THE SPONSOR" or its affiliates.

D) In the event that "THE INVESTIGATOR" leaves or is removed from "THE INSTITUTE", then "THE INVESTIGATOR" shall immediately provide written notice of such event to "THE SPONSOR". Any successor to "THE INVESTIGATOR" must be approved, in writing, by "THE SPONSOR" and such successor shall be required to agree to all the terms and conditions of "THE PROTOCOL" and this AGREEMENT and to sign each such document as evidence of such agreement (although failure to so sign will not relieve such successor and/or "THE INSTITUTE" from complying with all the terms and conditions of "THE PROTOCOL" and this AGREEMENT).

In such event, "THE INSTITUTE", to the extent of its possibilities, states that it will notify "THE SPONSOR" if the Principal Investigator or any of its collaborators have been sanctioned administratively, so that it makes the corresponding designation.

E) "THE INVESTIGATOR" agrees to immediately inform "THE SPONSOR" in writing if any person who is performing services hereunder is debarred of it's profession exercise or if any action, suit, claim, investigation or legal or administrative proceeding is pending related to the exercise of the profession or the work for which the person was appointed, or, to the best of "THE INVESTIGATOR"'s knowledge, is threatened, relating to the debarment of "THE INVESTIGATOR" or any person performing services in connection with this AGREEMENT.

del presente CONVENIO, y/o (c) revelar la relación comercial con "EL PATROCINADOR" a dicha entidad antes de participar en cualquier decisión que pueda tener un impacto en el negocio de "EL PATROCINADOR" o sus filiales, esto deberá realizarse cada vez que se participe en una deliberación de esta naturaleza.

D) En el caso que "EL INVESTIGADOR" deje de laborar en "EL INSTITUTO" o sea destituido de éste por alguna resolución emitida por autoridad competente que así lo determine, "EL INVESTIGADOR" deberá enviar una notificación por escrito inmediatamente a "EL PATROCINADOR", para que éste designe a quien fungirá como Investigador Principal y continúe con el desarrollo del proyecto de investigación en los términos y condiciones de "EL PROTOCOLO" y del presente CONVENIO y firmará dichos documentos como prueba de su conformidad (aunque el no firmar los documentos antes citados no lo exentará de cumplir con todos los términos y condiciones de "EL PROTOCOLO" y del presente CONVENIO).

En dicho supuesto, "EL INSTITUTO", en la medida de sus posibilidades, manifiesta que notificará a "EL PATROCINADOR" si el Investigador Principal o alguno de sus colaboradores han sido sancionados administrativamente, para que haga la designación correspondiente.

E) "EL INVESTIGADOR", en la medida de sus posibilidades, se compromete a informar inmediatamente por escrito a "EL PATROCINADOR" si cualquier persona que esté prestando servicios relacionados con este CONVENIO, ha sido inhabilitada o excluida del ejercicio de su profesión, o si tiene pendiente cualquier acción, demanda, reclamo, investigación o procedimiento legal o administrativo que esté relacionado con el ejercicio de su profesión o del trabajo para el cual ha sido asignado, o, que para el conocimiento de

F) "THE INVESTIGATOR" or other applicable Study Staff such as sub investigators will complete a certification and disclosure form concerning financial interests or other conflicts of interests they may have related to the Study or "THE SPONSOR". If information collected on the form changes during the course of the Study or within one year after the last subject has completed the Study as specified in "THE PROTOCOL", "THE INVESTIGATOR" and the other applicable Study Staff are required to inform "THE SPONSOR" of such change.

TEN. AUTHORIZATION OF THE RESEARCH COMMITTEES: "THE PARTIES" have obtained authorization from the related Committee(s) to start "THE PROTOCOL". This authorization is attached to this Agreement as Annex D.

A. "THE INVESTIGATOR" must obtain the approval of "THE PROTOCOL", any informed consent relating to the Study and advertisement, if any, pertains to the enrollment of subjects in the Study by the Ethics Committee in Research and the Research Committee of "THE INSTITUTE" ("THE COMMITTEES") prior to beginning any Study on human subjects.

B. "THE INVESTIGATOR" shall obtain an informed consent from which complies with all applicable laws and regulations, including the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of

"EL INVESTIGADOR", se vea potencialmente afectado en relación con la inhabilitación de "EL INVESTIGADOR" o de cualquier persona que preste servicios relacionados con el presente CONVENIO.

F) "EL INVESTIGADOR" o cualquier otro miembro que resulte aplicable del Personal del Estudio, tales como los sub-investigadores, complete(n) una certificación y formulario de declaración concerniente a los intereses financieros y otros conflictos de intereses que estos pudieran tener en relación con el Estudio y "EL PATROCINADOR". Si la información recopilada en dichas certificaciones y formularios cambia de alguna manera durante el curso del Estudio o dentro del periodo de 1 (un) año a partir de que el último sujeto haya completado el Estudio tal y cómo se especifica en "EL PROTOCOLO", "EL INVESTIGADOR" y los demás miembros que resulten aplicables del Personal del Estudio, estarán obligados a informar de dicho cambio a "EL PATROCINADOR"

DÉCIMA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar "EL PROTOCOLO", autorización que se adjunta al presente como Anexo D.

A. "EL INVESTIGADOR" debe obtener la aprobación de "EL PROTOCOLO", de cualquier consentimiento informado en relación con el Estudio y de la publicidad, en su caso, relacionada a la inscripción de los sujetos en el estudio, del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de "EL INSTITUTO" ("LOS COMITÉS") antes de iniciar cualquier estudio en seres humanos.

B. "EL INVESTIGADOR" deberá obtener el consentimiento informado aprobado dentro de "EL PROTOCOLO" y por las autoridades correspondientes" mismo que cumple con todas las leyes y reglamentos aplicables, incluida la

[Handwritten signatures and initials]

Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice signed by or on behalf of each human subject prior to the subject's participation in the Study.

C. In case of "THE SPONSOR" generates new protocol versions or informed consent, it will be submitted to the corresponding committees. "THE INVESTIGATOR" will inform to "THE SPONSOR" all the changes to the protocol or the informed consent to be approved by "THE SPONSOR". "THE INVESTIGATOR" will not be able to modify "THE PROTOCOL" after the committees and COFEPRIS approval, without prior authorization of "THE SPONSOR" and the approvals of the committees. and COFEPRIS.

ELEVEN. REGARDING RESEARCH COMMITTEES. "THE INVESTIGATOR" agrees that during the conduct of "THE PROTOCOL", it will be subject to monitoring by the relevant Research Committee(s), which will operate in accordance with the ICH Good Clinical Practice Guidelines and with the provisions in the General Health Law on Clinical Research.

TWELVE. RECRUITMENT OF PARTICIPANTS. Once the Agreement goes into effect, and all the necessary approvals have been obtained by the Ethics Committees, as well as any other applicable authority, "THE INVESTIGATOR" will start to recruit Participants, according to the provisions in "THE

Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Buena Práctica Clínica: Orientación consolidado y otras normas generalmente aceptadas de buena práctica clínica firmado por o en nombre de cada ser humano antes de la participación del sujeto en el estudio.

C. En caso de que "EL PATROCINADOR" genere nuevas versiones de "EL PROTOCOLO" o Consentimiento Informado, serán sometidos a los Comités correspondientes. "EL INVESTIGADOR" informará a "EL PATROCINADOR", con antelación, de todas las modificaciones de "EL PROTOCOLO" y el consentimiento informado, para que sean aprobadas por "EL PATROCINADOR". "EL INVESTIGADOR" no podrá modificar el estudio descrito en "EL PROTOCOLO", después de la aprobación por LOS COMITÉS y de COFEPRIS, sin la previa autorización por escrito de "EL PATROCINADOR" así como de las notificaciones y aprobaciones correspondientes de dichos COMITÉS y COFEPRIS.

DÉCIMA PRIMERA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INVESTIGADOR" se compromete a que, durante la realización de "EL PROTOCOLO", se sujetará a la vigilancia de 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.

DÉCIMA SEGUNDA. RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES. Una vez que inicie la vigencia del Convenio, y todas las aprobaciones necesarias hayan sido obtenidas por los Comités de Ética, así como cualquier otra autoridad que corresponda, "EL INVESTIGADOR" comenzará el reclutamiento de los Participantes, conforme a lo establecido en "EL



PROTOCOL", which is an integral part of this Agreement.

THIRTEEN. PARTICIPANT CONSENT
 Before starting any specific of **"THE PROTOCOL"** procedure, **"THE INVESTIGATOR"** must obtain written consent from **"THE PARTICIPANT"**. This obligation also extends to those subjects who are not eligible after the screening process.

Informed consent must be obtained from **"THE PARTICIPANT"**, pursuant to the Official Mexican Standard NOM-012-SSA3-2012 and NOM-004-SSA3-2012 regarding medical records and the ethical principles adopted by the 18th WMA General Assembly, held in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, held in Tokyo, Japan, in October 1975; the 35th WMA General Assembly, held in Venice, Italy, in October 1983; the 41st WMA General Assembly, held in Hong Kong, in September 1989; the 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996, and the 52nd General Assembly, held in Edinburgh, Scotland in October 2000; Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Washington 2002; Note of Clarification added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly held in Seoul, Korea, October 2008, and the 64th General Assembly held in Fortaleza, Brazil in October 2013, in each case applying the standard with the highest degree of protection for the Patient.

FOURTEEN. COMPENSATION FOR HARM CAUSED BY THE DRUG: **"THE SPONSOR"** and **"THE INSTITUTE"** agree to be held liable for the costs resulting from medical care required by **"THE PARTICIPANTS"**, as well as to compensate **"THE PARTICIPANTS"**

PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

DÉCIMA TERCERA. CONSENTIMIENTO OBTENIDO POR LOS INVESTIGADORES DE LOS PARTICIPANTES. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico de **"EL PROTOCOLO"**, **"EL INVESTIGADOR"** o la persona que designe el **"INSTITUTO"**, deberá obtener por escrito el consentimiento de **"EL PARTICIPANTE"**. Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

Se deberá obtener el consentimiento informado de **"EL PARTICIPANTE"** de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y lo que prevé la NOM-004-SSA3-2012 referente al expediente clínico y a los principios éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki Finlandia, de junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975; a la 35ª Asamblea Médica Mundial, efectuada en Venecia Italia en octubre de 1983; a la 41ª Asamblea Médica Mundial que se realizó en Hong Kong en septiembre de 1989; a la 48ª Asamblea General Somerset West que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y a la 52ª Asamblea General que se efectuó en Edimburgo Escocia en octubre de 2000, Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Paciente.

DÉCIMA CUARTA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO: **"EL PATROCINADOR"** conviene con **"EL INSTITUTO"**, en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos derivados del cuidado médico requerido por **"LOS**

[Handwritten signatures and initials]

enrolled in "THE PROTOCOL" in the event that they have been harmed in any way by the drugs supplied pursuant to "THE PROTOCOL", provided that the harm was caused directly by the drug and/or procedures of "THE PROTOCOL", as long as the injuries were not caused by a violation of "THE PROTOCOL"'s guidelines or due to "THE PARTICIPANT" not following the investigators' instructions; furthermore, no compensation will be paid to the participants for loss of economic income, loss of time, or discomfort to the participants.

If the harm or injury that occurs is not the direct result of the Study Drug or properly performed procedure of "THE PROTOCOL", and is not covered by "THE SPONSOR", so the costs that are incurred due to external causes must be covered directly by "THE PARTICIPANT" of "THE PROTOCOL".

In case of "THE PROTOCOL" is suspended, for any reason not attributable to the research subject, "THE ICF" will dictate the procedures to follow.

FIFTEEN. DRUGS AND SUPPLIES: "THE SPONSOR" and "THE INSTITUTE" agree to provide the drugs, materials, and equipment necessary for "THE PROTOCOL", according to the terms and conditions established therein.

All study drug or material supplied by "THE SPONSOR" to "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL" may not be used for any purpose not established in this Agreement, and investigational drugs, materials, and equipment for the study may be used only in strict compliance with "THE PROTOCOL", and/or any strict instruction from "THE SPONSOR".

PARTICIPANTES", así como a proporcionar una compensación a los mismos, incluidos en "EL PROTOCOLO", en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a "EL PROTOCOLO", siempre que el daño sea causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO", en la medida que las lesiones no hayan sido causadas por una violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO" o por no cumplir "EL PARTICIPANTE" con las instrucciones de los investigadores; asimismo, no se aplicará compensación alguna a los participantes por concepto de pérdida de ingresos económicos, pérdida de tiempo o molestias a los mismos.

Si los daños o lesiones que se llegaran a presentar no son el resultado directo del medicamento y/o procedimiento de "EL PROTOCOLO", no serán cubiertos por "EL PATROCINADOR", de ahí que los gastos que se generen por otras causas ajenas deberán ser cubiertos directamente por "LOS PARTICIPANTES".

En caso de que "EL PROTOCOLO" sea suspendido por causas no atribuibles al sujeto de investigación, el Informe de Consentimiento será el que regirá los procedimientos a seguir.

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

Todo el medicamento del Estudio y material suministrado por "EL PATROCINADOR" a "EL INSTITUTO" para realizar "EL PROTOCOLO" no podrá ser utilizado para ningún otro fin que no sea el establecido en este Convenio, y se utilizarán fármacos, materiales y equipo de Investigación para el estudio solo en estricta conformidad con "EL PROTOCOLO",

| | |
|---|---|
| <p>“THE INSTITUTE” through “THE INVESTIGATOR” shall safeguard and store “THE PROTOCOL” drug in a dry, safe, protected area, and “THE INVESTIGATOR” will maintain appropriate records and assure appropriate supply, handling, storage, distribution and usage of the Study Drug and any other SPONSOR provided materials, including but not limited to equipment, in accordance with “THE PROTOCOL” and any applicable laws and regulations relating thereto. “THE INVESTIGATOR” will not use for any other purpose or conduct any other research activities with the Study Drug provided under this AGREEMENT or the materials provided under this AGREEMENT than stated in “THE PROTOCOL”.</p> <p>Upon termination of this agreement or the end of the applicable Research Project, “THE INVESTIGATOR” shall return or destroy any unused drug at the request of “THE SPONSOR”. If authorization to destroy unused Study Drug, or “THE SPONSOR” provided material is given, “THE INVESTIGATOR” shall provide “THE SPONSOR” with documentation of the method of destruction and authority permits to that effect, if the case, “THE SPONSOR” will pay for the reasonable expenses arising from the return</p> <p>At the end of “THE PROTOCOL”, if the drug provided to the participant had beneficial results for his or her health, “THE SPONSOR” must continue providing it to the participant as compassionate use so that his/her treatment is not interrupted and his/her health is not compromised. “THE INVESTIGATOR” shall determine how long to continue supplying said drug according to “THE PROTOCOL”.</p> | <p>y/o cualquier instrucción escrita de “EL PATROCINADOR”.</p> <p>“EL INSTITUTO”, a través de “EL INVESTIGADOR” salvaguardará y almacenará en un lugar seco, seguro y bajo resguardo el medicamento de “EL PROTOCOLO” y será “EL INVESTIGADOR” quien llevará registros adecuados y asegurará el suministro, manejo, almacenamiento, distribución y uso adecuado de los Medicamentos del Estudio y de cualquier otro material proporcionado por “EL PATROCINADOR”, incluyendo pero no limitando a los equipos, de conformidad con “EL PROTOCOLO” y cualquier ley y regulación aplicable relacionada con este tema. “EL INVESTIGADOR” no usará para cualquier otro propósito o conducirá otra actividad de investigación con los medicamentos y materiales del estudio, proporcionados bajo el presente CONVENIO u otros materiales provistos bajo este CONVENIO, que el señalado en “EL PROTOCOLO”.</p> <p>A la terminación de este convenio o terminación del Proyecto de Investigación aplicable, “EL INVESTIGADOR” devolverá o eliminará, a petición de “EL PATROCINADOR”, cualquier medicamento no utilizado. En caso de que se otorgara la autorización para destruir los medicamentos del Estudio o los materiales no utilizados, “EL INVESTIGADOR” deberá proporcionar a “EL PATROCINADOR”, toda la documentación relacionada con el método de destrucción y permisos de autoridad relativos, en su caso, “EL PATROCINADOR” costeará los gastos que con motivo de ello se derive.</p> <p>Una vez que concluya “EL PROTOCOLO”, y si el fármaco proporcionado al participante tuvo resultados benéficos en su salud, “EL PATROCINADOR”, en calidad de uso compasivo se obliga a continuar proporcionándose para que su tratamiento no se vea interrumpido y su salud afectada. El tiempo que sea necesario continuar con el suministro de dicho fármaco, será por el tiempo que “EL</p> |
|---|---|



Handwritten signatures and initials are present at the bottom right of the page, including a large signature and several smaller initials.

SIXTEEN. CUSTODY AND STORAGE OF ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: "THE INSTITUTE" and "THE SPONSOR" through "THE INVESTIGATOR" agree to maintain custody of the documents classified by national and international law as essential and source documents for "ALL PARTICIPANTS" of "THE PROTOCOL", including other medical records, for a period of 5 (five) years counted from the end of "THE PROTOCOL". This term will not be extended.

It is agreed that the project monitor(s) and others designated by "THE SPONSOR" may, at mutually agreeable times during the Study and for five years after completion or early termination of the Study, arrange with THE INSTITUTE or his/her designee:

(i) To examine and inspect, at mutually agreeable times and at regular business hours, THE INSTITUTE facilities required for performance of the Study; and

(ii) Subject to applicable patient confidentiality considerations, to inspect, audit, and to copy or have copied, all data and work product relating to the Study conducted under this AGREEMENT and to inspect and make copies of all data necessary for "THE SPONSOR" to confirm that the Study is being conducted in conformance with "THE PROTOCOL" and in compliance with all applicable laws and regulations, including the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals

INVESTIGADOR" determine acorde con "EL PROTOCOLO".

DÉCIMA SEXTA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR", que a través de "EL INVESTIGADOR" se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos "LOS PARTICIPANTES" de "EL PROTOCOLO", entre otros, los expedientes clínicos, por un período de 5 (cinco) años contados a partir de la conclusión de "EL PROTOCOLO", sin que estos puedan ser prorrogados o ampliados.

Se acuerda que el(los) monitor (es) del proyecto y cualquier persona designada por "EL PATROCINADOR", podrán, en fechas establecidas de común acuerdo entre "LAS PARTES", durante el Estudio y por un período de 5 (cinco) años contados a partir de la conclusión de "EL PROTOCOLO" o en caso de terminación anticipada del Estudio-convenir con "EL INSTITUTO" o con la persona que éste designe:

(i) Examinar e inspeccionar, en horario de oficina y con previo acuerdo entre "LAS PARTES", las instalaciones de "EL INSTITUTO", necesarias para la realización del Estudio; y

(ii) Sujeto a las consideraciones de confidencialidad y protección de datos personales aplicables a los sujetos, inspeccionar, auditar, y copiar toda la información y el producto del trabajo relacionado al Estudio realizado bajo este CONVENIO e inspeccionar y sacar copias de toda la información necesaria para que "EL PATROCINADOR" confirme que el Estudio se está llevando a cabo de acuerdo con "EL PROTOCOLO" y en cumplimiento con todas las leyes y normas aplicables, incluyendo la Conferencia Internacional de Armonización de



for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice.

"THE INSTITUTE" through "THE INVESTIGATOR", agrees to assist "THE SPONSOR" in order to facilitate "THE SPONSOR"'s representatives' examination, inspection, auditing and copying of materials relating to the Study and in order to enforce the rights granted to "THE SPONSOR" in this Clause, "THE SPONSOR" will pay any reasonable expense for the copies.

"THE INSTITUTE" shall not be liable for any failure to fulfill the obligations stipulated in this clause, if such breach results from the update and/or existence of any unforeseeable circumstances or force majeure.

SEVENTEEN. INTELLECTUAL PROPERTY: If "THE SPONSOR" is a corporation belonging to the pharmaceutical industry, all the forms, reports, content, and information that may be generated as a result of "THE PROTOCOL" shall be the property of "THE SPONSOR", and, therefore, no royalties will be granted to "THE INSTITUTE" or to "THE INVESTIGATOR".

In the event that "THE PROTOCOL" results in inventions or improvements, "THE SPONSOR" shall have the right to request, in its name, the registration of such inventions or improvements with the applicable authorities, and, therefore, "THE INVESTIGATOR" shall provide all the information and/or documentation required for such purpose.

"THE INVESTIGATOR", to the extent possible, will provide reasonable support for the

Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano Buenas Prácticas Clínicas: Lineamientos Consolidados y otras normas generalmente aceptadas para la buena práctica clínica.

"EL INSTITUTO", a través de "EL INVESTIGADOR", acuerda cooperar con "EL PATROCINADOR" para facilitar a sus representantes la investigación, inspección, auditoria y copiado de los materiales relacionados con el Estudio y con el fin de dar cumplimiento a los derechos otorgados a "EL PATROCINADOR" conforme a esta Cláusula, bajo el entendido de que "EL PATROCINADOR" cubrirá los gastos que genere el fotocopiado.

"EL INSTITUTO" no será responsable por cualquier incumplimiento a las obligaciones estipuladas en la presente cláusula, si éste se origina por la actualización y/o existencia, de algún o alguna circunstancia de, caso fortuito o fuerza mayor.

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

En el supuesto de que de "EL PROTOCOLO" se deriven invenciones 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 INVESTIGADOR" le proporcionará toda información y/o documentación que requiera para tal efecto.

"EL INVESTIGADOR", en la medida de sus posibilidades, proporcionará ayuda razonable



[Handwritten signatures and initials]

conduct of all those activities related with providing information and documentation so that "THE SPONSOR" or its representative may possess and use, according to applicable law, all the inventions and/or discoveries made under this Agreement.

"THE PARTIES" may not use the name or registered names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstance or purpose.

EIGHTEEN. CONFIDENTIALITY:

A. "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR", during the Research Project and after the termination or expiration of the Agreement according to the applicable laws and regulations, agree to maintain strict confidentiality with respect to the activities and information resulting from the conduct of "THE PROTOCOL" and the performance of this Agreement ("Confidential Information"), and therefore, said information may not be shared, used, disclosed, or otherwise made available to third parties, and it will only be disseminated to the Study Staff that need to know it by virtue of their participation in "THE PROTOCOL", unless such information is required by an authority authorized for such purposes or has a public classification according to the applicable regulations in matters of confidentiality and transparency that "THE INSTITUTE" is governed.

For its part, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" will exclusively use the information in terms of the provisions of this AGREEMENT, considering such information as Industrial Secret in terms of Articles 82, and 86 of the Law of Industrial Property.

"THE INVESTIGATOR" shall advise its Study Staff upon disclosure to them of any Confidential

para la realización de todas aquellas actividades relacionadas con proporcionar información y documentación para que "EL PATROCINADOR" o su designado posean y utilicen, según lo previsto en las leyes aplicables, todos los Inventos y/o descubrimientos realizados bajo el amparo de este convenio.

"LAS PARTES" no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, bajo ninguna circunstancia o propósito.

DÉCIMA CONFIDENCIALIDAD:

A. "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" durante el proyecto de Investigación y después de la terminación o expiración del Convenio en los plazos que prevé su legislación aplicable acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información derivada de la ejecución de "EL PROTOCOLO" y del presente Convenio ("Información Confidencial"), por lo que dicha información no podrá ser compartida, usada, revelada o de otra manera puesta a disposición de terceros y sólo se difundirá al personal del Estudio que deban conocerla en virtud de su participación en "EL PROTOCOLO" a menos que dicha información sea requerida por autoridad facultada para tales efectos o tenga clasificación de pública de acuerdo a la normatividad aplicable que en materia de confidencialidad y transparencia rige a "EL INSTITUTO".

Por su parte, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" utilizarán exclusivamente la información en términos de lo establecido en el presente Convenio, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 82 y 86 de la Ley de la Propiedad Industrial.

"EL INVESTIGADOR" deberá asesorar al Personal del Estudio acerca de la propiedad de la



Information of the proprietary nature thereof and the terms and conditions of this **AGREEMENT** and shall use all reasonable safeguards to prevent unauthorized use or disclosure by such Study Staff.

B. During and for a period of five (5) years after the expiration or early termination of this **AGREEMENT**, **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** shall retain in confidence all test articles (Study drug and other components) and proprietary data and/or information obtained from **"THE SPONSOR"** or generated pursuant to the Study including, but not limited to, **"THE PROTOCOL"**, as well as the investigator's brochure, interim results and any other information or material disclosed under confidential disclosure agreements previously entered into between **"THE PARTIES"** ("Confidential Information").

"THE PARTIES" acknowledge that Confidential Information referred herein is an Industrial Secret according with the terms of the Industrial Property Law and duly protected by such regulation. This restriction shall not apply to Confidential Information that:

(i) is or become public knowledge (through no fault of **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**);

(ii) is lawfully made available to **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"** by an independent third party owing no obligation of confidentiality to **"THE SPONSOR"** with regard thereto (and such lawful right can be properly demonstrated by **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**);

Información Confidencial y de los términos y condiciones del presente **CONVENIO**, previo a la divulgación de cualquier información, y deberán usar todas las salvaguardas para prevenir el uso no autorizado o divulgación por parte de dicho Personal del Estudio.

B. Durante la vigencia del presente **CONVENIO** y por un periodo de cinco (5) años posteriores a la finalización o a la terminación anticipada del mismo, **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deberá mantener en confidencialidad de todos los artículos de prueba (del Medicamento del Estudio y otros componentes) y la información propiedad y/u obtenida de **"EL PATROCINADOR"**, o generada en virtud del Estudio, incluyendo, pero no limitada a **"EL PROTOCOLO"**, así como el manual del investigador, los resultados provisionales y cualquier otra información o material divulgado bajo acuerdos de confidencialidad previamente celebrados entre **"LAS PARTES"** ("Información Confidencial").

"LAS PARTES" reconocen que la Información Confidencial a que se refiere el presente **CONVENIO** es un Secreto Industrial de conformidad con la Ley de la Propiedad Industrial y protegida en términos de dicha regulación. Esta restricción no aplicará a la Información Confidencial que:

(i) Sea o se convierta en información del conocimiento público (sin que medie responsabilidad por parte de **"EL INSTITUTO"** o de **"EL INVESTIGADOR"**);

(ii) Haya sido legalmente proporcionada a **"EL INSTITUTO"** o a **"EL INVESTIGADOR"** por un tercero independiente sin obligación de confidencialidad con **"EL PATROCINADOR"** con respecto a la información (y dicho derecho legítimo pueda ser acreditado debidamente por **"EL INSTITUTO"** o por **"EL INVESTIGADOR"**);

(iii) is already in "THE INSTITUTE" 's or "THE INVESTIGATOR" 's possession at the time of receipt from "THE SPONSOR" (and such prior possession can be properly demonstrated by "THE INSTITUTE" or "THE INVESTIGATOR"); or

(iv) is published in accordance with the express terms of this AGREEMENT.

C. "THE INSTITUTE" may disclose Confidential Information to the extent it is required by law, regulation, rule, act court order or order of any governmental authority or agency, in this case "THE INSTITUTE" or "THE INVESTIGATOR" shall immediately notify, as soon as possible under the circumstances "THE SPONSOR", in writing, if it is requested by a court order or a governmental authority or agency to disclose Confidential Information in "THE INSTITUTE"'s or "THE INVESTIGATOR"'s possession and thereafter "THE INSTITUTE" or "THE INVESTIGATOR" shall disclose only the mandatory Confidential Information required to be disclosed in order to comply, whether or not a protective order or other similar order is obtained by "THE SPONSOR".

D. Subject to applicable legal and regulatory requirements, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" agree to promptly return to "THE SPONSOR", upon its request, all Confidential Information obtained from "THE SPONSOR" or belonging to "THE SPONSOR" pursuant to this AGREEMENT; provided, however, that "THE INSTITUTE" may retain one copy of Confidential Information in a secure location for purposes of identifying "THE INSTITUTE"'s obligations under these confidentiality provisions.

E. "THE INSTITUTE" through "THE INVESTIGATOR" acknowledges and expressly

(iii) esté en poder de "EL INSTITUTO" o de "EL INVESTIGADOR" al momento en que sea suministrada por "EL PATROCINADOR" (y dicha posesión previa pueda ser acreditada debidamente por "EL INSTITUTO" o "EL INVESTIGADOR"); o

(iv) sea publicada de acuerdo con los términos señalados en este CONVENIO.

C. "EL INSTITUTO" podrá revelar Información Confidencial en la medida que sea requerida por ley, regulación, regla, reglamento, orden judicial u orden de cualquier otra autoridad o agencia gubernamental, en este caso, "EL INSTITUTO" o "EL INVESTIGADOR" deberá notificar, de ser posible de acuerdo a las circunstancias, inmediatamente por escrito a "EL PATROCINADOR", si es requerido por una orden judicial o por una autoridad o entidad gubernamental para divulgar Información Confidencial que esté en posesión de "EL INSTITUTO" o de "EL INVESTIGADOR" y por consiguiente "EL INSTITUTO" o "EL INVESTIGADOR" deberá divulgar únicamente la información mandatoria requerida con el objeto de dar cumplimiento a cualquier orden, ya sea de protección u otra similar obtenida por parte de "EL PATROCINADOR".

D. Sujeto a los requerimientos regulatorios o legales aplicables, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" acuerdan devolver de manera inmediata a "EL PATROCINADOR", una vez que éste así se lo requiera, toda la Información Confidencial obtenida de "EL PATROCINADOR" o perteneciente a "EL PATROCINADOR" de conformidad con este CONVENIO; tomándose en cuenta, sin embargo, que "EL INSTITUTO" podrá retener una copia de la Información Confidencial en un lugar seguro para el propósito de identificar las obligaciones asumidas por "EL INSTITUTO" bajo estas disposiciones de confidencialidad.

E. "EL INSTITUTO" a través de "EL INVESTIGADOR" reconocen y expresamente



agrees that any disclosure of Confidential Information in violation of this **AGREEMENT** may be detrimental to **"THE SPONSOR"**'s business and may cause it harm and damage. In accordance with applicable law and in addition to any other rights and remedies provided herein, Sponsor shall be entitled to seek equitable relief by way of injunction or otherwise.

"THE INVESTIGATOR" shall limit disclosure of Confidential Information received hereunder to only those of its Study Staff who are bound by a written agreement with terms equivalent to or more stringent than this **AGREEMENT** and who are directly involved with the Study and only on a need to know basis. **"THE INVESTIGATOR"** shall advise its Study Staff upon disclosure to them of any Confidential Information of the proprietary nature thereof and the terms and conditions of this **AGREEMENT** and shall use all reasonable safeguards to prevent unauthorized use or disclosure by such Study Staff, as well as, be responsible for any breach of these confidentiality provisions by its Study Staff.

F. **"THE INVESTIGATOR"** shall neither disclose to **"THE SPONSOR"** nor induce **"THE SPONSOR"** to use any secret or confidential information or material belonging to others, including other sponsors of other clinical trials.

G. The confidentiality and non-disclosure requirement for **"THE INSTITUTE"** will be adapted and have a term according to that established by the Federal Law of Transparency and Access to Public Information, the General Law of Transparency and Access to Public Information, and the General Law on the Protection of Personal Data Held by Parties Subject to the Requirements, taking effect from

acuerdan, que cualquier divulgación de la Información Confidencial en violación del presente **CONVENIO**, podría ser perjudicial para los negocios de **"EL PATROCINADOR"** y causarle un daño. De acuerdo con la ley aplicable y además de cualquier otro derecho y recurso que se proporciona en este documento, el Patrocinador tendrá derecho a buscar un alivio equitativo mediante una orden judicial o de otro tipo.

"EL INVESTIGADOR" deberá limitar la revelación de la Información Confidencial recibida únicamente al Personal del Estudio que se encuentren obligados por un contrato escrito con los términos equivalentes o más estrictos que los que contiene este **CONVENIO**, y aquéllos que estén directamente involucrados con el Estudio y exclusivamente con motivos informativos. **"EL INVESTIGADOR"** deberá asesorar al Personal del Estudio acerca de la propiedad de la Información Confidencial y de los términos y condiciones del presente **CONVENIO**, previo a la divulgación de cualquier información, y deberán usar todas las salvaguardas para prevenir el uso no autorizado o divulgación por parte de dicho Personal del Estudio. Así mismo, deberá ser responsable de cualquier incumplimiento a las disposiciones sobre confidencialidad, por parte del Personal del Estudio.

F. **"EL INVESTIGADOR"** no deberá revelar ni inducir a **"EL PATROCINADOR"** a utilizar cualquier Secreto, información confidencial o material perteneciente a otros, incluyendo otros patrocinadores de otros estudios clínicos.

G. La obligación de confidencialidad y de reserva para **"EL INSTITUTO"** se ajustará y tendrá una vigencia en términos de lo que prevén la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio

the signing of this Agreement and ending when said information becomes part of the public domain.

NINETEEN. PUBLICATION OF RESULTS: "THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" agree that all research data and results generated during the course of the Study shall be the property of "THE SPONSOR". "THE INVESTIGATOR" further agrees to execute any documents or undertake, as within his reasonable ability, any further actions if requested by "THE SPONSOR" to evidence transfer of title to such data and results.

"THE INVESTIGATOR" and "THE INSTITUTE" agree not to publish or publicly present any interim results of the Study. "THE INSTITUTE" through "THE INVESTIGATOR" further agree to provide thirty (30) days written notice to "THE SPONSOR" prior to submission for publication or presentation to permit "THE SPONSOR" to review drafts of abstracts and manuscripts for publication (including, without limitation, slides and texts of oral or other public presentations and texts of any transmission through any electronic media, e.g. any computer access system such as the Internet, World Wide Web etc., collectively or individually a "Public Presentation") which report any results arising out of the Study. "THE SPONSOR" shall have the right to review and comment on any Public Presentation.

No Public Presentation shall contain any Confidential Information of "THE SPONSOR" (as defined in Clause 18) which for the purposes of this Clause shall be deemed to not include the results of the Study or data generated pursuant to the Study. If "THE PARTIES" disagree concerning the accuracy and appropriateness of

y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

DÉCIMA NOVENA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: "EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" acuerdan que toda la información de investigación y los resultados generados durante el curso del Estudio serán propiedad de "EL PATROCINADOR". "EL INVESTIGADOR" además acuerda suscribir cualquier documento o tomar, en la medida de sus posibilidades, las acciones necesarias que sean requeridas por "EL PATROCINADOR" para acreditar la transferencia de los derechos de dicha información y de sus resultados.

"EL INVESTIGADOR" y "EL INSTITUTO" acuerdan no publicar o presentar públicamente cualquier resultado provisional del Estudio. "EL INSTITUTO" a través de "EL INVESTIGADOR" acuerda proporcionar una notificación por escrito a "EL PATROCINADOR" con treinta (30) días de anticipación a la fecha de envío para su publicación o presentación, para permitir a "EL PATROCINADOR" revisar los borradores o resúmenes y manuscritos para publicación (incluyendo, pero no limitándose a, diapositivas y textos de las presentaciones orales o de otro tipo y los textos de cualquier transmisión a través de algún medio electrónico, por ejemplo cualquier sistema de acceso computacional tal como Internet, World Wide Web, etc., conjunta o individualmente "Presentación Pública"), que reporte cualquier resultado obtenido del Estudio. "EL PATROCINADOR" deberá tener el derecho de revisar y comentar cualquier Presentación Pública.

Ninguna Presentación Pública deberá contener Información Confidencial de "EL PATROCINADOR" (como se define en la Cláusula 18 del presente CONVENIO) la cual para los propósitos de esta Cláusula se considerará que no incluye los resultados del Estudio o los datos generados conforme al



the data analysis and presentation, and/or confidentiality of "THE SPONSOR"'s Confidential Information, "THE INVESTIGATOR" agree to meet with "THE SPONSOR"'s representatives at the clinical Study site or as otherwise agreed, for the purpose of making good faith efforts to discuss and resolve any such issues or disagreement.

At "THE SPONSOR"'s request, it shall be acknowledged as one of many or as the sole financial SPONSOR, as the case may be, of the Study reported in the Public Presentation.

To the extent that "THE INSTITUTE"'s participation in "THE PROTOCOL" is a part of a multi-center study, "THE INSTITUTE" through "THE INVESTIGATOR" agree that an initial Public Presentation of their results shall occur only together with the other sites unless specific written permission is obtained in advance from "THE SPONSOR" for Public Presentation of separate results. "THE SPONSOR" shall advise as to the implications of timing of any Public Presentation in the event clinical trials are still in progress at sites other than "THE INSTITUTE"'s and any institution participating in a multi-center study shall follow the Public Presentation review procedures set forth in this Clause.

"THE INSTITUTE" through "THE INVESTIGATOR" may publish their results in accordance with this AGREEMENT if a joint publication is not completed within eighteen (18) months after completion of the Study at all Study sites and locking of the database.

If "THE SPONSOR" believes there is patentable subject matter contained in any Public

Estudio. Si "LAS PARTES" no llegan a un acuerdo, relativo a la exactitud e idoneidad del análisis y presentación de los datos y/o la confidencialidad de la Información Confidencial de "EL PATROCINADOR", "EL INVESTIGADOR" acuerda reunirse con los representantes de "EL PATROCINADOR" en el lugar donde se haya llevado a cabo el Estudio o en donde así lo establezcan, con el propósito de hacer todos los esfuerzos de buena fe para discutir y resolver cualquier problema o desacuerdo.

A solicitud de "EL PATROCINADOR", éste deberá ser reconocido como uno entre varios o como el único patrocinador financiero, según sea el caso, del Estudio reportado en la Presentación Pública.

En el caso que la participación de "EL INSTITUTO" en "EL PROTOCOLO" sea parte de un Estudio multicéntrico, "EL INSTITUTO" a través de "EL INVESTIGADOR" acuerdan que se deberá dar una Presentación Pública inicial de sus resultados junto con los otros centros; para la Presentación Pública de resultados por separado, debe existir previa autorización por escrito por parte de "EL PATROCINADOR". "EL PATROCINADOR" advertirá las implicaciones respecto de los tiempos de cualquier Presentación Pública, en el caso de que los estudios clínicos sigan vigentes en otros centros y de que "EL INSTITUTO" y cualquier Institución participante en un estudio multicéntrico, deben seguir los procedimientos de revisión de la Presentación Pública señalados en esta Cláusula.

"EL INSTITUTO" a través de "EL INVESTIGADOR" puede publicar sus resultados de acuerdo con este CONVENIO, si una publicación conjunta no ha sido completada dentro de los dieciocho (18) meses posteriores a la terminación del Estudio en todos los centros de estudio y al cierre de la base de datos.

Si "EL PATROCINADOR" considera que existe un tema con contenido patentable, en cualquier

[Handwritten signatures and initials]

Presentation submitted for review; "THE SPONSOR" shall inform such subject matter to "THE INSTITUTE" and if "THE SPONSOR" requests and at "THE SPONSOR"'s expense, "THE INVESTIGATOR" shall provide all information and/or documentation concerning "THE PROTOCOL" that "THE INVESTIGATOR" has and that "THE SPONSOR" needs for such purpose.

"THE SPONSOR" shall have the right to delay publication or presentation of any Public Presentation for a period not to exceed sixty (60) days after the initial review period if publication or presentation of such Public Presentation would affect "THE SPONSOR"'s ability to obtain patent protection for any invention.

"THE PARTIES" shall not use the name, registered name, logos or intellectual property of "THE PARTIES" under any circumstances or purpose that implies affiliation with "THE SPONSOR" or their affiliated companies.

Except for Public Presentations under this Article, no news release, publicity or other public announcement, either written or oral, regarding this AGREEMENT or performance hereunder or results arising from the Study, shall be made by "THE INSTITUTE" or "THE INVESTIGATOR" without the prior written approval of "THE SPONSOR".

TWENTY. QUALITY CONTROL, ASSURANCE, AND ASSURANCE AUDITING: "THE SPONSOR" and "THE INSTITUTE" agree that they will be responsible for appointing the qualified personnel, who will be in charge of the quality control and assurance of "THE PROTOCOL", and "THE INVESTIGATOR" will provide access to all the information resulting from "THE PROTOCOL", including all the documents that

Presentación Pública enviada para revisión, deberá informar dicho tema a "EL INSTITUTO", y si "EL PATROCINADOR" así lo requiere, y a sus expensas, "EL INVESTIGADOR" proporcionará toda información y/o documentación referente a "EL PROTOCOLO" con la que cuente y que requiera para tal efecto "EL PATROCINADOR".

"EL PATROCINADOR" tendrá el derecho para retrasar su autorización para la publicación o la presentación de cualquier Presentación Pública por un período que no excederá de sesenta (60) días después del periodo inicial de revisión, si la publicación o presentación de dicha Presentación Pública afecta la posibilidad de "EL PATROCINADOR" de obtener una protección a través de una patente de cualquier invención.

"LAS PARTES" no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de "LAS PARTES" así como sus logotipos ni propiedad intelectual bajo ninguna circunstancia o propósito que implique afiliación con "EL PATROCINADOR" o sus partes relacionadas.

Excepto para Presentaciones Públicas en términos de esta cláusula, no se harán divulgaciones de información, publicidad o cualquier otro tipo de aviso público, ya sea escrito o verbal relacionado con este Contrato o con el desarrollo o los resultados del Estudio por parte de "EL INSTITUTO" a través de "EL INVESTIGADOR", sin la aprobación previa por escrito de "EL PATROCINADOR".

VIGÉSIMA. 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 "EL PROTOCOLO", por lo que "EL INVESTIGADOR" facilitará el acceso a toda información resultante de "EL PROTOCOLO",



serve as a primary source of information, such as medical records, images, laboratory reports, etc.

"THE INSTITUTE", with prior notification, through "THE INVESTIGATOR" will provide reasonable access to the facilities and medical records that are directly related to "THE PROTOCOL" when required by any foreign health regulatory authority, provided that "THE SPONSOR" and its representatives for an audit and monitoring or inspection related to the Research Project covered under this Agreement, notify "THE INSTITUTE" at least ten business days prior to the visit date, unless exceptional circumstances are duly justified.

"THE INVESTIGATOR", to the extent possible, must notify "THE SPONSOR" within twenty-four (24) hours of any auditing request or national government requirement related to the conduct of "THE PROTOCOL" covered under this Agreement and allow "THE SPONSOR" to assist "THE INSTITUTE" in responding to any request.

"THE PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL" will be informed by "THE INVESTIGATOR" that their data may be reviewed at any time by personnel appointed by "THE SPONSOR" and by the appropriate national or international authorities.

The anonymity of "THE PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL" will be respected according to the ethical standards and applicable legislation.

TWENTY-ONE. GENERATION AND TRANSMISSION OF CLINICAL DATA:

incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

"EL INSTITUTO", previa notificación, a través de "EL INVESTIGADOR" proporcionará acceso razonable a las instalaciones y registros médicos que se relacionen directamente con "EL PROTOCOLO", cuando lo requiera alguna autoridad reguladora extranjera en materia de salud, siempre que "EL PATROCINADOR" y sus designados para una auditoría y monitoreo, o inspección relacionada con el Proyecto de Investigación objeto de este convenio, notifiquen a "EL INSTITUTO" con al menos diez (10) días hábiles de anticipación a la fecha de visita, a menos que sean circunstancias excepcionales debidamente justificadas.

"EL INVESTIGADOR", en la medida de sus posibilidades, deberá notificar a "EL PATROCINADOR" dentro de las veinticuatro (24) horas de cualquier solicitud de auditoría o requerimiento gubernamental nacional relacionado con el desarrollo de "EL PROTOCOLO" objeto de este Convenio y permitir que "EL PATROCINADOR" asista a "EL INSTITUTO" a responder a cualquier solicitud.

"LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", serán informados por "EL INVESTIGADOR" respecto de 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 PROTOCOLO" será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.

VIGÉSIMA PRIMERA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE DATOS CLÍNICOS:



Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

"THE PARTIES" agree that **"THE INVESTIGATOR"** must record and document all the information that may be transcribed in the case report form in the medical record, except that which **"THE SPONSOR"** indicates in writing and which is included in **"THE PROTOCOL"** documentation plan. The information transcribed in the case report form must be sent to the data collection center, within the time frames stipulated by **"THE SPONSOR"**.

If the Study indicates that **"THE INVESTIGATOR"** may collect biological samples from the Study participants for research use, **"THE INVESTIGATOR"** shall comply with all the applicable laws, rules, regulations, and codes of practice and guidelines related to the collection, storage, use, shipment, and disposal of human biological material in the conduct of the Study for Study-related human biological material held by **"THE INSTITUTE"**.

TWENTY-TWO. CORRECTION OF CLINICAL DATA: **"THE INVESTIGATOR"** and **"THE SPONSOR"** agree that in the event of omissions, errors, or ambiguities in the transmitted clinical data, **"THE SPONSOR"** will send **"THE INVESTIGATOR"** a report of the data that need to be reevaluated or corrected. **"THE INVESTIGATOR"** will deal with and respond to this report within the time frame stipulated by **"THE SPONSOR"**.

TWENTY-THREE. SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT: **"THE INVESTIGATOR"** must report the events that according to NOM-220-SSA1-2016 Official Mexican NOM, Installation and operation of pharmacovigilance, to the Guides of the International Conference of Harmonization (ICH) and to Good Clinical Practices, as well as to **"THE PROTOCOL"**, are considered serious or non-serious adverse events,

"LAS PARTES" convienen que **"EL INVESTIGADOR"** deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información que sea transcrita al formato de reporte de caso, excepto aquella que **"EL PATROCINADOR"** señale por escrito y que se encuentre en el plan de documentación de **"EL PROTOCOLO"**. La información transcrita al formato de reporte de caso deberá ser enviada al centro de acopio de datos, dentro de los tiempos estipulados por **"EL PATROCINADOR"**.

Si el Estudio incluye la recolección por parte de **"EL INVESTIGADOR"** de material de muestras biológicas del Estudio por parte de **"LOS PARTICIPANTES"** del Estudio para uso de investigación, **"EL INVESTIGADOR"** cumplirá con todas las leyes aplicables, reglamentos, regulaciones y códigos de práctica y guías relacionadas a la recolección, almacenamiento, uso, envío y disposición de material biológico humano en el desarrollo del Estudio con respecto a material biológico humano del Estudio en posesión de **"EL INSTITUTO"**.

VIGÉSIMA SEGUNDA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: **"EL INVESTIGADOR"** 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 TERCERA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS: **EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deberán reportar los eventos que de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a **"EL PROTOCOLO"**, se consideren como



from the beginning and during the development of the Research Project or Protocol, without requiring authorization by "THE SPONSOR".

The report of these adverse events shall be made within a period of no more than 24 hours after "THE INVESTIGATOR" has been informed of the event.

"THE INSTITUTE" will make reasonable efforts to the extent of its possibilities to provide medical attention to the subjects of "THE STUDY" that require it in case of adverse events related to it, which must be available at any time that is required. "THE INSTITUTE" has facilities for the internment of the subjects participating in "THE STUDY" when necessary.

The expenses generated by medical attention that "THE INSTITUTE" provides to the Subjects, in case, of an adverse drug experience resulting directly from administration of the Study Drug or the control drug, or a properly performed procedure required by the Protocol, will be assumed by "THE SPONSOR", who must cover them under Level 7 of the Catalog of Recovery Fees that governs "THE INSTITUTE", regardless of whether you have Medical Insurance, because the care is being provided directly by "THE INSTITUTE".

TWENTY-FOUR. EMPLOYER LIABILITY: "THE INVESTIGATOR" and "THE SPONSOR" agree that it is expressly understood, acknowledged and agreed that each of "THE PARTIES" of this Agreement is and will be the employer of the employees participating in "THE PROTOCOL", and, therefore, each of "THE PARTIES", separately, is and will be liable to its personnel for the payment of salaries, benefits, contributions, severance pay, or other contributions or payment obligations for its

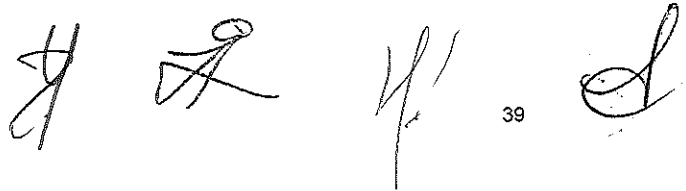
eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación, sin que para tal efecto requiera autorización alguna por parte de "EL PATROCINADOR".

El reporte de estos eventos adversos deberá realizarse en un lapso no mayor de 24 horas después de que "EL INVESTIGADOR" haya tenido conocimiento del evento.

"EL INSTITUTO", hará los esfuerzos razonables en la medida de sus posibilidades para proporcionar atención médica a los sujetos del Estudio que lo requieran en caso de eventos adversos relacionados con el Estudio, la cual debe estar disponible en cualquier momento que sea requerida. "EL INSTITUTO" cuenta con instalaciones para internación de los sujetos participantes del Estudio cuando así fuera necesario.

Los gastos que se generen con motivo de la atención médica, en caso de experiencias adversas presentados atribuibles al medicamento de investigación o procedimientos del estudio, que "EL INSTITUTO" brinde a los Sujetos de Estudio, serán asumidos por "EL PATROCINADOR", quien deberá cubrirlos bajo el Nivel 7 del Catálogo de Cuotas de Recuperación que rige a "EL INSTITUTO", independientemente de si cuenta con un Seguro Médico, pues la atención se está brindando directamente por "EL INSTITUTO".

VIGÉSIMA CUARTA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INVESTIGADOR" conviene con "EL PATROCINADOR" que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de "LAS PARTES" de este Convenio, son y serán los patrones de sus empleados que participen en "EL PROTOCOLO" y por lo tanto, cada una de "LAS PARTES" en forma independiente, son y serán las responsables con relación a su personal por el pago de los sueldos,



respective employees that may result from their activities performed under this Agreement.

“THE INSTITUTE” and **“THE INVESTIGATOR”** are acting in the capacity of independent contractors hereunder and not as employees, agents or joint ventures of or with **“THE SPONSOR”**. Neither **“THE INSTITUTE”** nor **“THE INVESTIGATOR”** shall have any authority to represent, bind or act on behalf of **“THE SPONSOR”** or vice versa

TWENTY-FIVE. INDEMNIFICATION FOR “THE INSTITUTE”

A. **“THE SPONSOR”** shall indemnify, defend and hold harmless **“THE INSTITUTE”**, its trustees, officers, agents, employees and **“THE INVESTIGATOR”**, (and any named co-investigator) (collectively **“Indemnitees”**) from and against any demands, claims, actions, proceedings, attorney’s fees and expert witness fees associated with **“THE SPONSOR”**’s defense of Indemnitees, or costs of judgments which may be made or instituted against any of them by reason of (i) health damage or personal injury (including death) to any Study subject or damage to property or (ii) **“THE SPONSOR”**’s breach of this agreement that:

- i) result directly from the proper administration of the Study Drug or the proper performance of any Study procedure required by **“THE PROTOCOL”**.
- ii) if the damage was caused as a result of diagnostic procedures performed, as indicated in **“THE PROTOCOL”** or,

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 **“EL INVESTIGADOR”** actúan como contratistas independientes y no como empleados, agentes o asociados de o con **“EL PATROCINADOR”**. **“EL INSTITUTO”** ni **“EL INVESTIGADOR”** tendrán algún tipo de autoridad para representar, obligar o actuar a nombre o en representación de **“EL PATROCINADOR”** o viceversa.

VIGÉSIMA QUINTA. INDEMNIZACIÓN PARA “EL INSTITUTO”

A. **“EL PATROCINADOR”** deberá indemnizar, defender y eximir de responsabilidad a **“EL INSTITUTO”**, sus funcionarios, oficiales, agentes, empleados y a **“EL INVESTIGADOR”**, (y cualquier co-INVESTIGADOR asignado) (conjuntamente los **“Indemnizados”**) de y contra cualesquiera demandas, quejas, acciones, procedimientos, los gastos de abogados y de testigos expertos que **“EL PATROCINADOR”** pague y se requieran para su defensa o gastos de juicios que se hayan presentado o instituido en contra de cualquiera de ellos por (i) daños a la salud o lesiones personales (incluyendo muerte) a cualquier participante en el Estudio o propiedad que resulte con daños o (ii) por incumplimiento sustancial por parte de **“EL PATROCINADOR”**:

- i) relacionados directamente con la adecuada administración del Medicamentos del Estudio o de la adecuada ejecución de cualquier procedimiento del Estudio requerido por **“EL PROTOCOLO”**
- ii) si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en **“EL PROTOCOLO”** o,

iii) if the damage was caused by diagnostic or therapeutic measures required legitimately, as a result of an unexpected adverse effect caused by the study drug; by comparative medication or by the combination of substances

iii) si el daño fue causado por medidas terapéuticas o de diagnóstico legítimamente requeridas, como consecuencia de un efecto adverso inesperado, causado por el fármaco en estudio; por medicación comparativa o por la combinación de sustancias

Neither "THE SPONSOR" nor "THE INSTITUTE" shall be liable for the damages caused to "THE PARTICIPANTS" in a non-limiting manner, for the following reasons:

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

a) Due to fraud, fault, negligence and / or medical malpractice of "THE INVESTIGATOR" with "THE PARTICIPANTS" of "THE PROTOCOL".

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

b) Due to the improper use of the drug in the research by "THE INVESTIGATOR".

b) Por el uso indebido del fármaco en la investigación por parte de "EL INVESTIGADOR".

c) For the use of diagnostic and / or therapeutic measures not expressly required in the Protocol by "THE INVESTIGATOR".

c) Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no requeridas expresamente en "EL PROTOCOLO" por parte de "EL INVESTIGADOR".

d) For violation of the guidelines of "THE PROTOCOL PROJECT OR RESEARCH PROTOCOL" by "THE INVESTIGATOR".

d) Por violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" por parte de "EL INVESTIGADOR".

In these cases, "THE INVESTIGATOR" will be directly responsible to "THE INSTITUTE", "THE SPONSOR", "THE PARTICIPANT" or any THIRD PARTY, for which he will be responsible for the damages caused, forcing himself to cover the attorneys' fees ; of medical experts; indemnities; Expenses and others that may be caused in the defense of the actions and / or claims and / or complaints that could be brought against them by any of "THE PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL", that "THE SPONSOR" or "THE INSTITUTE" had to cover as a result of those actions.

En estos casos, "EL INVESTIGADOR" será el responsable directo ante "EL INSTITUTO", "EL PATROCINADOR", "EL PARTICIPANTE" o cualquier TERCERO, por lo que será responsable de los daños y perjuicios causados, obligándose a cubrir los honorarios de abogados; de peritos médicos; indemnizaciones; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de "LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", que "EL PATROCINADOR" o "EL INSTITUTO" tuvieren que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

B. Notwithstanding the foregoing, neither **“THE INSTITUE”** nor **“THE SPONSOR”** shall have no indemnification obligation or liability for loss or damage resulting from:

(i) failure of Indemnitees to adhere to the terms and provisions of this **AGREEMENT**, **“THE PROTOCOL”** or agreed amendments thereto or **“THE SPONSOR”**'s written recommendations and instructions relative to the administration and use of any drug substances involved in the Study, including, but not limited to, the Study Drug, any comparative drug and any placebo; as always as these would be possible, applicable and they don't violate any existing legislation

(ii) failure of Indemnitees to comply with all applicable laws and regulations, including the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice;

(iii) failure of Indemnitees to render professional service or to conduct the Study in a normal, prudent manner; or

(iv) negligent act or omission or willful misconduct by Indemnitees related to the performance of services under this **AGREEMENT** and **“THE PROTOCOL”**,

C. **“THE SPONSOR”**'s indemnity obligation is subject to the following requirements:

(i) immediate notification to **“THE SPONSOR”** whenever Indemnitees have information from which Indemnitees may

B. No obstante lo señalado en el inciso anterior, ni **“EL INSTITUTO”** ni **“EL PATROCINADOR”** tendrán obligación de indemnización o responsabilidad alguna por pérdidas o daños resultantes de:

(i) incumplimiento de los Indemnizados para adherirse a los términos y disposiciones del presente **CONVENIO**, **“EL PROTOCOLO”** o modificaciones acordadas de los mismos ó las recomendaciones por escrito de **“EL PATROCINADOR”** y las instrucciones relacionadas con la administración y uso de cualquier sustancia médica involucrada con el Estudio, incluyendo pero no limitado al Medicamento del Estudio, cualquier medicamento similar o placebo, siempre que las mismas sean viables, procedentes y no contravengan alguna disposición normativa.

(ii) incumplimiento de los Indemnizados para cumplir con la legislación y regulación aplicable, incluyendo la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano Buenas Prácticas Clínicas: Lineamientos Consolidados y otras normas generalmente aceptadas para la buena práctica clínica;

(iii) incumplimiento de los Indemnizados para prestar servicios profesionales o para conducir el Estudio, de manera normal y prudente; o

(iv) actos negligentes, omisiones o conductas de mala fe por parte de los Indemnizados, relacionados con la prestación de los servicios de conformidad con el presente **CONVENIO** y **“EL PROTOCOLO”**.

C. La obligación de indemnización por parte de **“EL PATROCINADOR”** está sujeta a las siguientes requerimientos:

(i) notificación inmediata de **“EL INVESTIGADOR”** a **“EL PATROCINADOR”** cuando los Indemnizados



reasonably conclude an incident of bodily injury or death or damage to property has occurred and the immediate reporting of all pertinent data surrounding such incident;

(ii) compliance by Indemnitees with all of their obligations with regard to adverse event reporting procedures as set forth in **"THE PROTOCOL"** and any appendix or attachment thereto;

(iii) full cooperation and assistance by Indemnitees in the investigation and defense of the claim or action along with the authorization to **"THE SPONSOR"** to carry out the sole management and defense of the claim or action. **"THE INSTITUTE"** retains the right to participate in the defense of any claims using attorneys of its choice, at its own expense; however, if Institution disagrees with **"THE SPONSOR"**'S management of the claim or the terms of a settlement **"THE SPONSOR"** obtains or elects to use its own counsel to control the disposition of the claim, then **"THE INSTITUTE"** will assume its own defense and **"THE SPONSOR"**'S obligation to indemnify Indemnitees as defined in this Agreement shall cease; and

(iv) Indemnitees shall not compromise or settle the claim or action arising under the performance of the agreement when **"THE SPONSOR"** is providing indemnification without the prior written approval of **"THE SPONSOR"** which shall not be unreasonably withheld. **"THE SPONSOR"** shall not settle any claim or action, which admits the fault of **"THE INSTITUTE"** without **"THE INSTITUTE"**'s prior written consent which shall not be unreasonably withheld.

D. **"THE SPONSOR"** has hired insurance coverage that is in force at the date of execution of the present **AGREEMENT**.

tengan información acerca de posibles lesiones, muerte o daño a su propiedad, a partir de haber estos ocurrido, así como proporcionar todos los datos pertinentes respecto de dicho incidente;

(ii) Cumplimiento por los Indemnizados de todas sus obligaciones con respecto a los procedimientos para reportar eventos adversos, tal como se establece en **"EL PROTOCOLO"** y en cualquier anexo;

(iii) cooperación total y asistencia por parte de los Indemnizados en la investigación y defensa de los reclamos o acciones junto con la autorización a **"EL PATROCINADOR"** para llevar a cabo la gestión única y la defensa de la reclamación o acción. **"EL INSTITUTE"** conservará el derecho a participar en la defensa de cualquier reclamación/demanda utilizando abogados de su elección, cubriendo este los costos de los mismos; sin embargo, si **"EL INSTITUTE"** no estuviere de acuerdo con el manejo de la reclamación/demanda o con el acuerdo que obtenga **"EL PATROCINADOR"**, y decidiera utilizar a sus propios abogados para controlar la reclamación/demanda, **"EL INSTITUTE"** asumirá su propia defensa y la obligación de indemnización que tuviere **"EL PATROCINADOR"**, como se define en el presente Contrato desaparecerá, y

(iv) los Indemnizados no deberán comprometer o interponer una reclamación o acción sin la aprobación previa de **"EL PATROCINADOR"**. **"EL PATROCINADOR"** no resolverá ninguna reclamación/demanda, en la cual se admita una falta de **"EL INSTITUTE"** sin el previo consentimiento por escrito de este último mismo que no será retenido sin causa justificada.;

D. **"EI PATROCINADOR"** tiene contratada una cobertura de seguros que se encuentra vigente a la fecha de celebración del presente **CONVENIO**.

[Handwritten signatures and initials]

TWENTY-SIX: RECORD OF RESEARCH PROJECTS OR PROTOCOLS: "THE PARTIES" agree, authorize, and empower "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" to keep a public record of the or "THE PROTOCOL" data, which will contain, among other data, the name of "THE PROTOCOL", the data of the participating investigators, and a summary of the Research Project or Protocol. Said record will not include methodological details or results of "THE PROTOCOL".

TWENTY-SEVEN. ENTIRE AGREEMENT AND INTERPRETATION THEREOF: "THE PARTIES" agree that the terms and conditions of this Agreement and its Annexes constitute the entire agreement between "THE PARTIES" and it replaces all previous or current attestations, statements, or agreements, verbal or written, entered into by and between "THE PARTIES" regarding the subject of this document, and no recent or subsequent Agreement or Contract may amend or expand this one or be binding to "THE PARTIES", unless such amendment or expansion is made in writing and signed by "THE PARTIES" duly authorized representatives. "THE PARTIES" expressly agree that this document and its Annexes A, B, C, D, E and G constitute the sole Agreement between "THE PARTIES" and that between them there are no other Agreements or Contracts of any kind, nature, or description, express or implied, verbal or otherwise, that have not been included in this document.

TWENTY-EIGHT. PROHIBITION AGAINST ASSIGNMENT OF RIGHTS OF THE AGREEMENT: None of "THE PARTIES" may assign this Agreement, its rights or obligations, in full or in part, unless it has prior written consent from the other Parties.

VIGÉSIMA SEXTA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" acuerdan, autorizan y facultan a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" para que lleve un registro público de los datos de los proyectos o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de "EL PROTOCOLO", los datos de los investigadores participantes y un resumen del Proyecto o Protocolo de Investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de "EL PROTOCOLO".

VIGÉSIMA SÉPTIMA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO: "LAS PARTES" convienen que los términos y condiciones de este Convenio y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre "LAS PARTES" y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre "LAS PARTES" con respecto a la materia del presente documento, y ningún Convenio o Acuerdo reciente o subsiguiente podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para "LAS PARTES", a menos que el mismo se realice por escrito y sea firmado por los representantes debidamente autorizados de "LAS PARTES". Está expresamente acordado por "LAS PARTES" que este documento, y sus anexos A, B, C, D, E y G 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 OCTAVA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO: Ninguna de "LAS PARTES" podrá ceder el presente Convenio, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

THE SPONSOR" reserves the right to assign its Affiliates or to enforce that they execute some or all of the rights and obligations derived from this Agreement, including the payment or collection of the amounts that may be accrued thereunder, upon notification to the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks (COFEPRIS) and formalization of the Modifying Agreement that corresponds where the legal link of **"THE SPONSOR"** with the corresponding subsidiary will be established., if, required by local law or regulation.

TWENTY-NINE. CAUSES FOR SUSPENSION OF "THE PROTOCOL": **"THE PARTIES"** agree that the conduct of **"THE PROTOCOL"** may be suspended by **"THE INSTITUTE"** when:

- a) There is any risk or severe harm to the health of the subjects on whom research is being performed.
- b) **"THE INVESTIGATOR"** determines for his patient health is necessary

THIRTY. CAUSES FOR TERMINATION: **"THE PARTIES"** agree that this **AGREEMENT** may terminate on the following assumptions:

- a) When **"THE SPONSOR"** of the resources suspends the supply of these and will be as provided in paragraph a) numeral 1 of Clause Five of this agreement.
- b) By **"THE SPONSOR"** at any time, provided that it has the formal notification to COFEPRIS where the reasons for the early termination of **"THE PROTOCOL"** are presented, if for its development it has required authorization from that authority.

c) That **"THE PARTIES"** agree in writing.

"EL PATROCINADOR" se reserva el derecho de ceder a sus Afiliadas o procurar que éstas ejecuten algunos o todos los derechos y obligaciones derivados de este Convenio, incluyendo el pago o cobro de los importes que puedan devengarse en virtud del mismo, previa notificación a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y formalización del Convenio Modificatorio que corresponda donde se establecerá el vínculo jurídico de **"EL PATROCINADOR"** con la filial que corresponda, , según las regulaciones o leyes locales.

VIGÉSIMA NOVENA. CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE "EL PROCOTOLO": **"LAS PARTES"** acuerdan que el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"** podrá ser suspendido por parte de **"EL INSTITUTO"** cuando:

- a) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de los sujetos en quienes se realice la investigación.
- b) **"EL INVESTIGADOR"** determine sea necesario por la salud de sus pacientes.

TRIGÉSIMA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: **"LAS PARTES"** convienen que se podrá dar por terminado el presente **CONVENIO** en los siguientes supuestos:

- a) Cuando **"EL PATROCINADOR"** de los recursos suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Quinta del presente convenio.
- b) Por **"EL PATROCINADOR"** en cualquier momento, siempre que cuente con la notificación formal a COFEPRIS donde se expongan los motivos de terminación anticipada de **"EL PROTOCOLO"**, si para su desarrollo haya requerido autorización por parte de esa autoridad.



[Handwritten signatures and initials]

| | |
|---|--|
| <p>d) That the term comes to an end if "THE PARTIES" do not renew this Agreement in writing before its expiration.</p> <p>e) In the event of a fortuitous event or force majeure that prevents the development of the object of this Agreement for a period greater than 6 (six) months, for which, "THE PARTIES" may stipulate if the validity is extended as appropriate, once that by fortuitous event or force majeure has concluded provided the party provides notice in writing to the other parties as soon as possible.</p> <p>f) Because the object of the Agreement has been fulfilled prior to the expiration of this instrument.</p> <p>g) Because the budget has been exercised for the purposes of the object of this Agreement prior to the expiration of this instrument.</p> <p>h) In the event that any of "THE PARTIES" fails to comply with any of the obligations arising from this Agreement or the applicable legal regulations, the Party that has complied shall notify the non-compliant party in writing, so that it repairs its omission within a period not exceeding 30 (thirty) business days, from having been notified, indicating the facts and considerations that explain the alleged omission and the actions that will be applied to correct said noncompliance.</p> <p>i) If the party that breached does not clarify, rectify or repair its omissions in the indicated period, then the other party may terminate this Agreement without the need for a judicial declaration and by simple written notification.</p> | <p>c) Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito.</p> <p>d) Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento.</p> <p>e) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a 6 (seis) meses, para lo cual, "LAS PARTES" podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido, siempre que la parte notifique por escrito a las otras partes lo antes posible.</p> <p>f) Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p> <p>g) Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p> <p>h) En el supuesto de que alguna de "LAS PARTES" incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a 30 (treinta) días hábiles, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.</p> <p>i) Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.</p> |
|---|--|



A. Without cause by giving thirty (30) calendar days written notice to the other party, to the effective date of termination. However, if the Study is a survival study "THE INSTITUTION" and "THE SPONSOR" may terminate this AGREEMENT only as it applies to the requirement to enroll new subjects.

In the event a thirty (30) day notice period is determined by "THE INSTITUTE" or "THE SPONSOR" to be insufficient notice based upon evaluation of risks to enrolled research subject(s) receiving the Study Drug, "THE PARTIES" will cooperate to safely withdraw subjects from drug treatment over a mutually agreeable period of time but in no event shall "THE SPONSOR'S" obligation to supply Study Drug hereunder extend beyond a reasonable period determined upon by "THE SPONSOR" For this, we will need to have under consideration the health risks of the subjects.

Notwithstanding the foregoing, in the event "THE PARTIES" believes that immediate termination is necessary due to its evaluation of risks to enrolled research subject(s), "THE SPONSOR" or "THE INSTITUTE" may terminate this AGREEMENT immediately without the need for a 30-day notice period.

B. Upon written notice to the other party if the other party breaches any of its material obligations under this AGREEMENT and such breach, if capable of being cured, is not cured within thirty (30) days of written notice of such breach.

C. In the event of any termination, rescission or expiration of this AGREEMENT:

(i) At the time when a termination notice of this AGREEMENT is delivered or received,

A. Sin causa previa, por escrito notificando con treinta (30) días naturales de anticipación a la fecha efectiva de terminación. Sin embargo, si el Estudio es un Estudio de Supervivencia, entonces "EL INSTITUTO" y "EL PATROCINADOR" podrán terminar el presente CONVENIO únicamente en cuanto a la obligación de inscribir nuevos sujetos.

En el caso de que "EL INSTITUTO" o "EL PATROCINADOR" determinen que treinta (30) días naturales sean insuficientes basándose en la evaluación de los riesgos para los sujetos participantes en el Estudio, que estuvieren recibiendo el Medicamento del Estudio, "LAS PARTES" cooperarán para retirar de manera segura a los sujetos del tratamiento, por un periodo de tiempo acordado mutuamente, pero en ningún caso persistirá la obligación de "EL PATROCINADOR" de suministrar el Medicamento del Estudio, más allá del tiempo razonable determinado por el propio "PATROCINADOR" y para tal efecto debe considerarse los riesgos a la salud de los Sujetos.

No obstante lo anterior, en el caso de que "LAS PARTES" consideren que la terminación inmediata sea necesaria debido a la evaluación de los riesgos para los sujetos participantes en el Estudio, "EL PATROCINADOR" o "EL INSTITUTO" pueden dar por terminado inmediatamente este CONVENIO, sin tener que esperar al plazo de 30 días referido anteriormente.

B. Mediante la notificación por escrito a la otra parte, en caso de incumplimiento de cualquiera de sus obligaciones sustanciales conforme al presente CONVENIO y en caso de que dicho incumplimiento no sea remediado durante el periodo de (30) días naturales siguientes a dicha notificación escrita cuando esto sea posible.

C. En caso de terminación, rescisión o expiración del presente CONVENIO:

(i) al momento en que se entregue o reciba una notificación de terminación del presente



[Handwritten signatures and initials]

"THE INVESTIGATOR" shall stop enrolling patients in the Study and shall in accordance with **"THE SPONSOR"**'s instructions cease conducting the Study;

(ii) **"THE INVESTIGATOR"** shall return to **"THE SPONSOR"** all unused **"THE SPONSOR"** provided materials, including but not limited to, Study Drug and equipment (unless written authorization to retain or destroy them is given by **"THE SPONSOR"** in which case **"THE INVESTIGATOR"** shall comply with the applicable provisions of Clause 16 hereof);

(iii) except in the event of termination because of a material breach by **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**, that is substantiated with proper documentation and unless otherwise specified in writing between **"THE PARTIES"**, the total sums payable by **"THE SPONSOR"** pursuant to this **AGREEMENT** shall be pro-rated for actual work performed in accordance with **"THE PROTOCOL"** to date of notice of termination including **"THE PROTOCOL"** required non-cancelable commitments marked as such in the budget for the Study with any unexpended portion of funds previously provided by **"THE SPONSOR"** under the terms of this **AGREEMENT** being refunded to **"THE SPONSOR"**;

(iv) in the event of termination as a result of a material breach by **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**, the parties agree to make a good faith effort to reach agreement to compensate Institution for actual work performed in accordance with **"THE PROTOCOL"** through the date of actual termination,

(v) **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** shall return to **"THE**

CONVENIO, **"EL INVESTIGADOR"** deberá dejar de reclutar sujetos para el Estudio y de conformidad con las instrucciones de **"EL PATROCINADOR"**, deberá cesar en la conducción del Estudio;

(ii) **"EL INVESTIGADOR"** deberá restituir a **"EL PATROCINADOR"** todo el material no utilizado, incluido, pero no limitándose al Medicamento del Estudio y el equipo (a menos que se cuente con autorización por escrito por parte de **"EL PATROCINADOR"**, para conservar o destruir dichos materiales, en cuyo caso **"EL INVESTIGADOR"** deberá cumplir con las disposiciones aplicables establecidas en la Cláusula 16 del presente **CONVENIO**);

(iii) excepto en el caso de terminación anticipada por incumplimiento sustancial por parte de **"EL INSTITUTO"** o de **"EL INVESTIGADOR"**, que sea justificado con la documentación apropiada y a menos que se especifique de otra manera por escrito entre **"LAS PARTES"**, la suma total a ser cubierta por **"EL PATROCINADOR"** conforme a este **CONVENIO**, será prorrateada de acuerdo al trabajo realizado de conformidad con **"EL PROTOCOLO"** a la fecha de la notificación de terminación, incluyendo las obligaciones no cancelables requeridas por **"EL PROTOCOLO"** señaladas como tal en el presupuesto del Estudio y establecidas en los fondos no utilizadas previamente provistos por **"EL PATROCINADOR"** en los términos del presente **CONVENIO**, cantidades que deberán ser reembolsadas a **"EL PATROCINADOR"**;

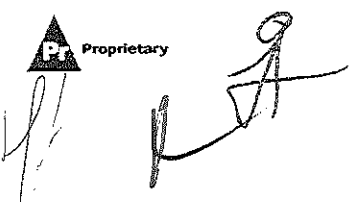
(iv) En caso de terminación por algún incumplimiento por parte del **"INSTITUTO"** o de **"EL INVESTIGADOR"**, las partes acuerdan realizar de buena fe un esfuerzo para alcanzar un acuerdo y compensar al **"INSTITUTO"** por el trabajo realizado de acuerdo al **"EL PROTOCOLO"** y hasta la fecha de terminación.

(v) **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deberán devolver a **"EL**

| | |
|--|---|
| <p>SPONSOR" all Confidential Information (as defined in Clause 19 hereof) owned or controlled by "THE SPONSOR" and in the possession of "THE INSTITUTE" or "THE INVESTIGATOR".</p> <p>D. The termination, rescission or expiration of this AGREEMENT shall not relieve either party of its obligation to the other in respect of:</p> <p>(i) retaining in confidence all Confidential Information (as defined in this AGREEMENT);</p> <p>(ii) complying with record keeping and reporting obligations (under this AGREEMENT);</p> <p>(iii) complying with any publication obligations (under this AGREEMENT) and obtaining any written approval and consents for any publicity and promotional purposes (under this AGREEMENT)</p> <p>(iv) compensation for services performed to date of notice of termination, except as set forth in the precedent Clause (iii) hereof;</p> <p>(v) complying with obligations relating to the Study Drug and any other "THE SPONSOR" provided material when supplied (under this AGREEMENT); according to the instructions at the time of the termination</p> <p>(vi) indemnification and insurance obligations (under this AGREEMENT);</p> <p>(vii) inspection rights (under this AGREEMENT); and</p> | <p>PATROCINADOR" toda la Información Confidencial (tal como se define en la Cláusula 19 del presente CONVENIO) y que propiedad de "EL PATROCINADOR" o controlada por éste y en posesión de "EL INSTITUTO" o de "EL INVESTIGADOR".</p> <p>D. La terminación, rescisión o expiración del presente CONVENIO no exentará a ninguna de "LAS PARTES" de su obligación hacia la otra con respecto a:</p> <p>(i) mantener la confidencialidad de toda la Información Confidencial (tal como se define en este CONVENIO);</p> <p>(ii) cumplir con el mantenimiento de los registros y la obligación de reporte (tal como se establece en el presente CONVENIO)</p> <p>(iii) cumplir con cualquier obligación de publicación (tal como se establece en el presente CONVENIO) y con la obtención de cualquier aprobación y consentimiento por escrito, respecto de cualquier publicidad y propósitos promocionales (de conformidad con lo establecido en el presente CONVENIO)</p> <p>(iv) compensación de los servicios prestados hasta la fecha de notificación de la terminación del CONVENIO, excepto por lo establecido en el rubro C inciso (iii) anterior;</p> <p>(v) cumplir con las obligaciones relacionadas con el Medicamento del Estudio y con cualquier otro material provisto por "EL PATROCINADOR" cuando éste haya sido facilitado (de conformidad con el presente CONVENIO), de acuerdo al momento en que se dé por concluido.</p> <p>(vi) obligaciones de indemnización (de conformidad con el presente CONVENIO);</p> <p>(vii) derechos de inspección (de conformidad con el presente CONVENIO); y</p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| <p>(viii) obligation to assign Inventions and assist in obtaining patent protection (under this AGREEMENT)</p> <p>All of which obligations are binding on the appropriate party and shall remain in full force and effect as set forth in this AGREEMENT.</p> <p>E. "THE SPONSOR" reserves the right to limit enrollment by giving written notice, or by giving notice by telephone followed by written notice, to "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" to cease further enrollment in the Study ("Enrollment Cap"). Upon receipt of such notice, "THE INVESTIGATOR" agrees to enroll no further patients in the Study. Unless otherwise specified in writing between "THE PARTIES", in the event of such a notice to cease further enrollment, the total sums payable by "THE SPONSOR" pursuant to this AGREEMENT shall be pro-rated for the number of patients enrolled to the date of such notice including "THE PROTOCOL" required non-cancelable commitments marked as such in the budget for the Study, with any funds for patients beyond the Enrollment Cap previously provided by "THE SPONSOR" under the terms of this AGREEMENT.</p> <p>In any of the above cases, "THE SPONSOR" is obliged to cover the non-cancelable contributions that are pending, or work performed up to the date of notice, according to the budget</p> <p>Likewise, "THE SPONSOR" undertakes to reimburse "THE INSTITUTE" for non-recoverable expenses marked as such in the budget, that is, those expenses for the purchase of goods, personnel hiring, incurred for the execution</p> | <p>(viii) obligación para ceder invenciones y cooperar en la obtención de protección a través de patentes (de conformidad con el presente CONVENIO).</p> <p>Todas estas obligaciones serán exigibles a la parte que corresponda y permanecerán en vigor y efecto tal como se establece en este CONVENIO y en tanto sea posible.</p> <p>E. "EL PATROCINADOR" se reserva el derecho de limitar el ingreso de sujetos al Estudio, dando notificación por escrito o por teléfono seguida de una notificación por escrito, a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR", para detener la inscripción de sujetos en el Estudio ("Límite de Reclutamiento"). "EL INVESTIGADOR", al recibir dicha notificación, acuerda no ingresar más sujetos al Estudio. A menos que se especifique de otra manera por escrito entre "LAS PARTES", en caso de recibir dicha notificación para detener el ingreso de sujetos, la totalidad de las cantidades a ser pagadas por "EL PATROCINADOR" conforme al presente CONVENIO, deberán ser prorrateadas por el número de sujetos dentro del Estudio a la fecha de dicha notificación, incluyendo las obligaciones no cancelables requeridas por "EL PROTOCOLO" y señaladas como tales en el presupuesto del Estudio, con los fondos para los sujetos contemplados hasta el Límite de Reclutamiento previamente proporcionado por "EL PATROCINADOR" de conformidad con el presente CONVENIO.</p> <p>En cualquiera de los supuestos anteriores, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar, conforme al importe fijado en el Convenio.</p> <p>Asimismo, "EL PATROCINADOR" se compromete a reembolsar a "EL INSTITUTO" los gastos no recuperables, es decir, aquellas erogaciones por compra de bienes, contratación de personal, en que se haya incurrido para la</p> |
|---|---|

d




of "THE PROTOCOL," etc., provided they are reasonable, verifiable and directly related to this agreement.

THIRTY-ONE. BRIBERY AND CORRUPTION. "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" must adapt their activities to the provisions in the National Anti-Corruption Law and other applicable legal provisions.

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" state that they will not offer or pay, or authorize an offer or payment of, money or any other valuable item, to any public or private entity, with the knowledge or intention of wrongfully influencing an official act or decision to assist "THE SPONSOR", "THE INSTITUTE", or any Investigator in obtaining an undue advantage, retaining business inappropriately, or directing business to any person or public or private entity related to its purpose.

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" state that, to the extent possible, they will prevent the personnel from being involved in any activity that is prohibited by the applicable Anti-Corruption Legislation, including bribes, corruption, rewards, or other corrupt business practices.

THIRTY-TWO. ANNEXES: The following annexes are part of the Agreement:

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

Annex B: Research Protocol.

Annex C: Use of Resources.

ejecución de "EL PROTOCOLO", etc., siempre que éstos sean razonables, sean comprobables y se relacionen directamente con el presente convenio.

TRIGÉSIMA PRIMERA. COHECHO Y CORRUPCIÓN. "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" ajustarán su actuación a las disposiciones previstas en la Ley Nacional Anticorrupción, y demás disposiciones legales aplicables.

"EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" manifiestan que no ofrecerán o pagarán, ni autorizarán una oferta o pago de dinero o cualquier cosa de valor a cualquier otra entidad pública o privada, con el conocimiento o la intención de influir indebidamente en un acto o decisión oficial que ayude a "EL PATROCINADOR", "EL INSTITUTO" o cualquier Investigador en la obtención de una ventaja indebida, retención inapropiada de negocios o dirección de negocios a cualquier persona o entidad pública o privada relacionadas con su objeto.

"EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" manifiestan que, en la medida de sus posibilidades, evitarán que el personal incurra en alguna actividad que esté prohibida por la Legislación Anticorrupción aplicable, incluyendo sobornos, corrupción, recompensas u otras prácticas comerciales corruptas.

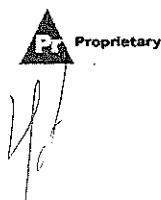
TRIGÉSIMA SEGUNDA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los siguientes anexos:

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

Anexo B: Protocolo de Investigación.

Anexo C: Uso de los Recursos.

| | |
|--|--|
| <p>Annex D: Authorization of Pertinent Committees.</p> <p>Annex E: Informed Consent</p> <p>Annex F: Agreement signed between Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. and Merck & Co., Inc</p> <p>Annex G: Responsibility Letter</p> <p>THIRTY-THREE. ADDRESSES: All the notices and notifications that “THE PARTIES” must send regarding this Agreement will be made in writing and sent through certified mail with acknowledgement of receipt or by any other means that ensures that the addressee receives said notifications. For the above purposes, “THE PARTIES” indicate the following as their address:</p> <p>For “THE SPONSOR”: MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. Av. San Jeronimo No. 369 Colonia La Otra Banda C.P. 01090 – México, D.F. Attn: Alexandra Guadalupe Barajas Olivas, M.D.</p> <p>For “THE INSTITUTE”: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN” Avenida Vasco de Quiroga number 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, Mexico City Attn: David Kershenobich Stalnikowitz, M.D.</p> <p>For “THE INVESTIGATOR” FIDEL DAVID HUITZIL MELENDEZ, M.D. Avenida Vasco de Quiroga number 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, Mexico City. Attn: Fidel David Huitzil Melendez, MD</p> | <p>Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.</p> <p>Anexo E: Consentimiento Informado</p> <p>Anexo F: Convenio firmado entre Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. y Merck & Co., Inc.</p> <p>Anexo G: Carta de Responsabilidades</p> <p>TRIGÉSIMA TERCERA. DOMICILIOS: Todos los avisos y notificaciones que “LAS PARTES” deben darse en relación con el presente Convenio, se harán por escrito y se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, “LAS PARTES” señalan como sus domicilios los siguientes:</p> <p>Para “EL PATROCINADOR”: MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. Av. San Jerónimo No. 369, Colonia La Otra Banda, C.P. 01090 – México, D.F. Attn: Dra. Alexandra Guadalupe Barajas Olivas</p> <p>Para “EL INSTITUTO”: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN” Avenida de Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P.14080, en Ciudad de México Attn: Dr. David Kershenobich Stalnikowitz</p> <p>Para “EL INVESTIGADOR”: DR. FIDEL DAVID HUITZIL MELÉNDEZ Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México. Attn: Dr. Fidel David Huitzil Meléndez</p> |
|--|--|



THIRTY-FOUR. CONFLICT OF INTEREST.

“THE PARTIES” state that as of the date this instrument is signed, there are no conflicts of interest.

For “THE INSTITUTE” and “THE INVESTIGATOR”, conflict of interest is understood as the possible compromise of impartial and objective performance of a Public Servant’s duties, in this case, the conduct of “THE PROTOCOL”, due to personal, family, or business interests.

According to the provisions in Article 37 of the General Law on Administrative Responsibilities, “THE PRINCIPAL INVESTIGATOR” and the collaborating investigators, as part of “THE INSTITUTE” and in conducting the scientific research, based on this Agreement, perform activities alongside “THE SPONSOR” for the conduct of “THE PROTOCOL” and, therefore, they may receive the benefits established in the Guidelines for Administration of Third Party Resources Allocated to Fund Research Projects of the National Health Institutes, always in compliance with the standards that govern “THE INSTITUTE” and without such benefits being considered as such for the purposes of the provisions in Article 52 of the aforementioned Law.

THIRTY-FIVE. JURISDICTION AND AUTHORITY:

For the interpretation and performance of this Agreement, as well as for anything not expressly stipulated herein, “THE PARTIES” consent to the jurisdiction of the Federal Courts, located in Mexico City, thus waiving the jurisdiction of any present or future address that may correspond thereto.

TRIGÉSIMA CUARTA. CONFLICTO DE INTERESES.

“LAS PARTES” manifiestan que, a la fecha de firma del presente instrumento, no existe conflicto de intereses.

Para “EL INSTITUTO” y “EL INVESTIGADOR”, conflicto de intereses se entiende como la posible afectación del desempeño imparcial y objetivo de las funciones de los Servidores Públicos, en este caso, el desarrollo de “EL PROTOCOLO” en razón de intereses personales, familiares o de negocios.

Conforme a lo previsto en el artículo 37 de la Ley General de Responsabilidades Administrativas, “EL INVESTIGADOR PRINCIPAL” y los investigadores colaboradores, al formar parte de “EL INSTITUTO” y desarrollar de investigación científica, con base en el presente convenio realizan actividades de vinculación con “EL PATROCINADOR” para el desarrollo de “EL PROTOCOLO” y por ende, podrán recibir los beneficios que prevén los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, siempre ajustándose a las disposiciones normativas que rigen a “EL INSTITUTO” y sin que dichos beneficios se consideren como tales para efectos de lo contenido en el artículo 52 de la citada Ley.

TRIGÉSIMA QUINTA. 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, ubicados en la Ciudad de México, por lo tanto, renuncian al fuero que, por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

[Handwritten signatures and initials]

| | |
|---|---|
| With this instrument having been read and "THE PARTIES" appearing in these proceedings having been duly informed of its scope and content, they sign and ratify three identical counterparts in Mexico City | Leído que fue el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México. |
|---|---|

**POR "EL PATROCINADOR"/
BY THE SPONSOR**



**LOURDES ESTELA PORTILLO
CAMARGO**
REPRESENTANTE LEGAL/ LEGAL
REPRESENTATIVE

Fecha/Date: 05-Sept-2019

**POR "EL INSTITUTO"/
BY THE INSTITUTE**



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

Fecha/Date: _____

ASISTIDO POR / ASSISTED BY



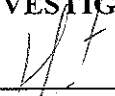
DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN /
RESEARCH DIRECTOR

Fecha/Date: 26-Sept-19





5 septiembre 2019

POR "EL INVESTIGADOR"



DR. FIDEL DAVID HUITZIL MELÉNDEZ
RESPONSABLE DEL PROYECTO /
INVESTIGATOR PROJECT RESPONSIBLE

Fecha/Date: 19 SEP 2019

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

