

<p>CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE "EL PROTOCOLO", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; POR UNA SEGUNDA PARTE BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO S.R.L. DE C.V., EN ADELANTE "EL PATROCINADOR", REPRESENTADO POR LA C. INGRID OSTHOFF RUEDA EN SU CALIDAD DE APODERADA LEGAL, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DR. FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALILCO, EN SU CALIDAD DE COORDINADOR DEL PROYECTO E INVESTIGADOR PRINCIPAL, EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR"; A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ "LAS PARTES", MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LOS ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS SIGUIENTES:</p>	<p>COLLABORATION AGREEMENT TO CONDUCT A SCIENTIFIC RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH, HEREINAFTER "THE PROTOCOL," CONCLUDED BY: THE PARTY OF THE FIRST PART THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN [SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION], HEREINAFTER "THE INSTITUTE," HEREIN REPRESENTED BY ITS MANAGING DIRECTOR DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; THE PARTY OF THE SECOND PART BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO S.R.L. DE C.V., HEREINAFTER "THE SPONSOR", HEREIN REPRESENTED BY INGRID OSTHOFF RUEDA IN THEIR CAPACITY AS ATTORNEY IN FACT , WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, HEREIN REPRESENTED BY DR. FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALILCO, IN HIS CAPACITY AS PROJECT COORDINATOR AND PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREAFTER "THE INVESTIGATOR," WHO ACTING JOINTLY SHALL BE REFERRED TO AS "THE PARTIES," IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING RECITALS, REPRESENTATIONS AND CLAUSES: REPRESENTATIONS, CONCEPTS AND CLAUSES:</p>
<p style="text-align: center;">DECLARACIONES</p>	<p style="text-align: center;">REPRESENTATIONS</p>
<p>I. DECLARA EL INSTITUTO POR CONDUCTO DE SU DIRECTOR GENERAL:</p>	<p>I. THE INSTITUTE, THROUGH ITS MANAGING DIRECTOR, DOES HEREBY REPRESENT AS FOLLOWS:</p>
<p>I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus</p>	<p>I.1. That it is a Decentralized Public Body of the Administración Pública Federal [Federal Public Administration] whose</p>

Yvonne Rullo (MRE)



facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2 fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 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.

powers include, among others, cooperating to the running and consolidation of the Sistema Nacional de Salud [National Health System], as well as providing outpatient and hospital care to the population requiring care in their area of specialization and related fields, at the facilities available to that end, with free medical care criteria based on the socioeconomic conditions of the users, without the cost recovery fees altering its social function, by providing professional medical, hospital, laboratory and clinical studies services and therefore it conducts scientific research in the field of health, in accordance with articles 1 and 45 of the Organic Law of the Administración Pública Federal; 14 and 15 of the Federal Law of Parastatal Entities; 1; 2, sections III, IV, VII y IX; 6 sections I and II; 9 section V; 37, 39 sections I and 41 of the National Health Institutes Law and of Articles 3 sections I, II and XIV and 34 section I of the Organic Statute of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, and the Guidelines for the Administration of Third-Party Funds allocated to Financing Research Projects in the National Institutes of Health.

I.2. Que 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 a 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

I.2. That conducts research projects in the field of health, in accordance with the provisions in Articles 3 section IX; 96; 100 section VI of the General Health Law; 3; 113 to 116 and 120 of the General Health Law with regard to Health Research, as well as in the provisions contained in the Internal Regulations of the Inter-institutional Commission for Health Research and the Guidelines for the Administration of Third-Party Funds allocated to Financing Research Projects in the National Institutes of Health; by

<p>Institutos Nacionales de Salud; mediante fondos externos que proporcionan los Patrocinadores, mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio del Instituto, sino que los administra para financiar proyectos o protocolos de investigación.</p>	<p>means of external funds provided by the Sponsors through Institution Agreements, whose purpose does not correspond to activities providing independent services, given that these funds or resources are not part of the Institute's assets, but that it manages them in order to finance research projects or protocols.</p>
<p>I.3. Que los fondos externos o recursos que "EL INSTITUTO" percibirá de "EL PATROCINADOR" para la realización "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no son gravables y por 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.</p>	<p>I.3. That the external funds or resources received by "THE INSTITUTE" from "THE SPONSOR" for the conduct of the Scientific Research "THE PROTOCOL", are not taxable and therefore do not constitute a tax base for the payment of Value Added Tax in accordance with the provisions in Article 15, section IV of the Value Added Tax Law.</p>
<p>I.4. Que la realización del Proyecto de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo No. IM101-611 "Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept s.c. con el tratamiento estándar, comparado con el tratamiento estándar solo, para mejorar la actividad de la enfermedad en adultos con miopatía inflamatoria idiopática (MI) activa", en adelante "EL PROTOCOLO", el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.</p>	<p>I.4. That the conduct of the Project Protocol shall be conducted, in accordance with the provisions in the Protocol No. IM101-611 "A Phase 3, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept SC with Standard Treatment Compared to Standard Treatment Alone in Improving Disease Activity in Adults with Active Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM)," hereinafter "THE PROTOCOL," which describes its nature and scope and shall be an integral part of this document by reference.</p>
<p>I.5. Que el Doctor David Kershenobich, 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.</p>	<p>I.5. That Dr. David Kershenobich, in his capacity as Managing Director of "THE INSTITUTE" has sufficient powers to conclude this Collaboration Agreement, in accordance with article 19 section I of the National Health Institutes Law, 37, 38 and 39 of the Planning Law.</p>

MAR6





<p>I.6. Que 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. Y que su Registro Federal de Contribuyentes es INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del presente Convenio.</p>	<p>I.6. That it has its registered office at Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, in Mexico City, and that its Federal Taxpayer Registry is INC710101 RH7, which it provides for all the legal purposes of this Agreement.</p>
<p>I.7. Que cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar "EL PROTOCOLO", en los términos que más adelante se señalan.</p>	<p>I.7. That it has the infrastructure and highly trained Investigators to conduct "THE PROTOCOL," in accordance with the provisions indicated below.</p>
<p>I.8. Que el Dr. Francisco Javier Merayo Chalilco, es personal adscrito al Departamento de Inmunología y Reumatología de "EL INSTITUTO".</p>	<p>I.8. That Dr. Francisco Javier Merayo Chalilco, is part of the staff assigned at the Department of Immunology and Rheumatology of "THE INSTITUTE."</p>
<p>II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADA:</p>	<p>II. THE SPONSOR REPRESENTS THROUGH ITS ATTORNEY IN FACT</p>
<p>II.1. Que es una sociedad constituida conforme a las Leyes de la República Mexicana, lo que consta en el Testimonio de la escritura del contrato de sociedad número 65,064 inscrito en el libro 1395, de fecha once de diciembre de 2002, otorgado ante la fe del Licenciado Miguel Alessio Robles, notario público número 19 en la Ciudad de México, inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal bajo el folio mercantil número 298371.</p>	<p>II.1. That it is a company incorporated under the laws of the Mexican Republic, as recorded in the certified copy of partnership deed number 65,064, registered in book 1395, dated 11/DEC/2002, witnessed by Mr. Miguel Alessio Robles, Notary Public number 19, of Mexico City, registered in the Public Registry of Commerce of the Federal District under the following company folio 298371.</p>
<p>II.2. Que dentro de su objeto social se contempla el proveer servicios de organización por contrato al patrocinador mediante un contrato por separado entre "LA CRO" y "EL PATROCINADOR" que incluyen el monitoreo de PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN, así como proporcionar pagos y contratos de sitios para investigación clínica.</p>	<p>II.2. That providing contracting services to the sponsor is considered within its corporate purpose through a separate agreement between "THE CRO" and "THE SPONSOR" which include the monitoring of RESEARCH PROJECTS, as well as how providing the payments and agreements for clinical research sites.</p>
<p>II.3. Que su apoderada legal Ingrid Osthoff Rueda, cuenta con las facultades</p>	<p>II.3. That its attorney in fact, Ingrid Osthoff Rueda, has sufficient powers to conclude</p>





<p>suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública número Sesenta y un mil setecientos ochenta (61780), de fecha 3 de Diciembre de 2014, otorgada ante la fe del Licenciado Erick Salvador Pulliam Aburto, Notario Público número 196, de la Ciudad de México, cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal bajo los siguientes datos folio 298371, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.</p>	<p>this Agreement. Said powers are recorded on the same public deed number Sixty-one thousand seven hundred and eighty (61,780), dated 03/DEC/2014, witnessed by Mr. Erick Salvador Pulliam Aburto, Notary Public number 196, of Mexico City, whose first certified copy was duly registered in the Public Registry of Commerce of the Federal District under the following folio data 298371 and have not been revoked, limited nor restricted to date.</p>
<p>II.4. Que el 24 de Septiembre de 2016, formalizó un contrato con ICON Clinical Research Mexico S.A de C.V., quien conforme a la autorización de conducción de protocolo número IM101-611 “Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept s.c. con el tratamiento estándar, comparado con el tratamiento estándar solo, para mejorar la actividad de la enfermedad en adultos con miopatía inflamatoria idiopática (MI) activa”, con el objeto de que fungiera como “LA CRO” y se encargara de monitorear y administrar todo lo relativo al desarrollo de dicho protocolo materia del presente convenio, documento que se adjunta al presente como Anexo G.</p>	<p>II.4. That on September 24th, 2016, formalized an agreement with ICON Clinical Research Mexico S.A de C.V., who in accordance with the authorization for the conduct of protocol number IM101-611, “A Phase 3, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept SC with Standard Treatment Compared to Standard Treatment Alone in Improving Disease Activity in Adults with Active Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM)” so that it acts as the “THE CRO” and shall be responsible for monitoring and managing everything related to the conduct of said protocol under this agreement, a document that is attached hereto as Annex G.</p>
<p>II.5. Que su representada tiene interés en celebrar con “EL INSTITUTO” el presente Convenio de Concertación con el objeto de encomendarle la realización de “EL PROTOCOLO” conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.</p> <p>Y para efectos de lo anterior, “EL PATROCINADOR” gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) la solicitud para conducción de dicho</p>	<p>II.5. That the company it represents is interested in concluding with “THE INSTITUTE” this Collaboration Agreement in order to entrust it with the conduct of “THE PROTOCOL” according to the respective project, in accordance with the provisions indicated below.</p> <p>And pursuant to the foregoing, “THE SPONSOR” filed before the Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) the application for the conduct of the said</p>









<p>protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 183300912X1922/2018 de fecha 31 de octubre de 2018, signada por la C. Mariana Iliana Ruíz Zárate, Directora Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos; documento en el que se autoriza a “EL INSTITUTO” como Centro Participante para el Protocolo IM101-611 de fecha 10 de Marzo de 2017, versión en español.</p>	<p>protocol, which was authorized under number 183300912X1922/2018 dated 31/OCT/2018, signed by C. Mariana Iliana Ruíz Zárate, Executive Director of Product and Establishments Authorization; in the authorizing document “THE INSTITUTE” is indicated as the Participating Site for the Protocol IM101-611 dated March 10, 2017, version in Spanish.</p>
<p>II.6. Que el domicilio de su representada se encuentra ubicado en Avenida Insurgentes Sur No. 1602 Piso 5 Colonia Crédito Constructor, C.P. 03940, en la Ciudad de México; su Registro Federal de Contribuyentes es BMS021213KG9, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.</p>	<p>II.6. That the registered office of its client is Avenida Insurgentes Sur No. 1602 Piso 5 Colonia Crédito Constructor, Distrito Federal C.P. 03940, Mexico City and its Federal Taxpayer Registry is BMS021213KG9, which they provide for all the legal purposes of the Agreement.</p>
<p>II.7. Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a “EL INSTITUTO” para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.</p>	<p>II.7. That its client is fully aware that the funds or resources “THE INSTITUTE” shall be provided for the conduct of the Research Project or Protocol are not taxable and therefore do not constitute the basis for the payment of the Value-Added Tax in accordance with Article 15 section XV of the Value-Added Tax Law.</p>
<p>III. DECLARA “EL INVESTIGADOR”, POR SU PROPIO DERECHO.</p>	<p>III. “THE INVESTIGATOR” DOES HEREBY REPRESENT IN THEIR OWN RIGHT AS FOLLOWS</p>
<p>III.1. Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio.</p>	<p>III.1. That they are a natural person with the knowledge, skills and expertise to conclude this Agreement.</p>
<p>III.2. Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, en la especialidad de Reumatología, adscrito al Departamento de Inmunología y Reumatología de “EL INSTITUTO”.</p>	<p>III.2. Who currently practices as a Surgeon, in the specialty of Rheumatology, assigned to the Department of Immunology and Rheumatology of “THE INSTITUTE”.</p>
<p>III.3. Que cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o</p>	<p>III.3. That they have the necessary knowledge to conduct the Research</p>

<p>Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.</p>	<p>Project or Protocol, in the terms indicated below.</p>
<p>III.4 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 de ese protocolo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones ni a las Políticas y Lineamientos que rigen en “EI INSTITUTO” para tales efectos.</p>	<p>III.4 That they are aware of the content of “THE PROTOCOL” as well as of each and every one of the ethical and regulatory provisions which they shall have to comply with for the conduct of that protocol, undertaking not to carry out activities contrary to those provisions nor to the Policies and Guidelines that govern in “THE INSTITUTE” to that end.</p>
<p>IV. “LAS PARTES” DECLARAN:</p>	<p>IV. “THE PARTIES” DO HEREBY REPRESENT AS FOLLOWS</p>
<p>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.</p>	<p>IV.1. That they have negotiated in good faith the terms and conditions of this Agreement, through their duly accredited representatives, and that they are fully aware of its legal implications.</p>
<p>V. DEFINICIONES:</p>	<p>V. DEFINITIONS:</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; 7º fracción I; 9º fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3º</p>	<p>V.1. COLLABORATION AGREEMENT: shall mean the instrument concluded by “THE INSTITUTE” and “THE SPONSOR”, in accordance with the powers conferred in article 9 of the Organic Law of the Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3 section IX, 96, 100 section VI of the General Health Law; 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the Regulations of the General Health Law with regard to Research and with the powers granted 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; 7 section I; 9 section V; 37; 38; 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 and 45 of the National Health Institutes Law; articles 3 sections I, II, XIV</p>

MAB.

<p>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>and 34 section I of the Organic Statute of the Institute and the provisions contained in the Guidelines for the Administration of Third-Party Funds allocated to Financing Research Projects in the National Health Institutes.</p>
<p>V.2. INSTITUTO: Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán.</p>	<p>V.2. INSTITUTE: shall mean the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición 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.3. GUIDELINES: shall mean the Guidelines for the Administration of Third-Party Funds allocated to Financing Research Projects in the National Health Institutes, effective as of 25/NOV/2010.</p>
<p>V.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (COFEPRIS) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI, VII, VIII, 18, 19, 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.</p>	<p>V.4. OPINION OF COFEPRIS: shall mean the preliminary opinion issued by the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios of the Secretaría de Salud [Secretariat of Health] (COFEPRIS) at the start of the term of the Agreement, through its Comisión de Autorización Sanitaria [Health Authorization Commission], based on Article 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 with regard to Health Research.</p>
<p>V.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.</p>	<p>V.5. RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL: shall mean the document specifying the background and objectives of the study or research to be conducted, which clearly describes the methodology to be implemented.</p>
<p>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" y que</p>	<p>V.6. SPONSOR: shall mean the natural or legal person with whom this Agreement is concluded that provides "THE INSTITUTE" with the funds for the conduct of "THE PROTOCOLO" and that</p>






tenga tal calidad conforme a la Autorización de Conducción del Protocolo expedida por la autoridad competente para tal efecto.	has such capacity according to the Authorization for the Conduct of the Protocol issued by the competent authority to that end.
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 IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.	V.7. FUNDS: shall mean the external contributions to be delivered by “THE SPONSOR” to “THE INSTITUTE” for the conduct of “THE PROTOCOL”, which shall be deemed external funds and not assets of the “THE INSTITUTE,” which are not taxable and therefore do not constitute a basis for the payment of Value Added Tax in accordance with the provisions in article 15, section IV of the Value Added Tax Law.
V.8. “EL INVESTIGADOR”: Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de “EL PROTOCOLO”.	V.8. “THE INVESTIGATOR”: shall mean the professional in charge of conducting and supervising “THE PROTOCOL.”
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.9. STAFF OF THE INSTITUTE: shall mean the medical and clinical support staff that “THE INSTITUTE” shall allocate to the conduct of “THE PROTOCOL.”
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.10. FACILITIES: shall mean the place where “THE PROTOCOL” is to be conducted or implemented; these shall include, if necessary, the facilities, equipment and supplies, in accordance with the provisions in the Research Project or Protocol.
V.11. PARTICIPANTE: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.	V.11. PARTICIPANT: shall mean the natural person, healthy or sick, chosen as research subjects in the Project or Protocol, in accordance with the screening criteria stated therein.
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	V.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPANTS: shall mean the written consent of the participants in “THE PROTOCOL”, which shall be obtained by “THE INVESTIGATOR” , or the person

MRG

<p>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>“THE INSTITUTE” designates to that end, in accordance with the Mexican Official Standard NOM-004-SSA3-2012, the Medical Record and the Ethical Principles agreed to in the World Medical Association Declaration of Helsinki with regard to the ethical principles for medical research involving human subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, held in Helsinki, Finland, in June 1964, and amended by the 29th World Medical Assembly, held in Tokyo, Japan, in October 1975. The 35th World Medical Assembly, held in Venice, Italy, in October 1983. The 41st World Medical Assembly, held in Hong Kong, in September 1989. The 48th General Assembly, held in Somerset West, South Africa, in October 1996, and the 52nd General Assembly, held in Edinburgh, Scotland, in October 2000. Classification Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA), Washington, 2002; Classification Note added by the WMA General Assembly, Tokyo, 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.</p>
---	---

<p>V.13. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES: Serán los recursos aportados por “EL PATROCINADOR” para sufragar los gastos de los Participantes, en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se requiera.</p>	<p>V.13. FUNDS FOR THE PARTICIPANTS: shall mean the funds provided by “THE SPONSOR” to cover the expenses of the Participants for each Research Project or Protocol, when it is so required.</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 Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.</p>	<p>V.14. RESEARCH COMMITTEES: shall mean the committees in charge of approving and supervising “THE PROTOCOL,” in accordance with the International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines and the Research Good Clinical Practice, as well as the General Health Law with regard to</p>
--	---

MR6

	Clinical Research.
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.15. MEDICATIONS AND SUPPLIES: shall mean the drugs, materials and equipment needed to conduct “THE PROTOCOL”, which shall be supplied by “THE SPONSOR” in accordance with the limits and guidelines established in “THE PROTOCOL.”
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”. Así como toda la información relativa a los sujetos de investigación.	V.16. CONFIDENTIAL INFORMATION: shall mean all the forms, reports, contents and information concerning “THE PROTOCOL” that are generated as a result of its conduct, in accordance with this Collaboration Agreement, until they have been published by “THE INSTITUTE” As well as all the information related to the research subjects.
V.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene “EL INVESTIGADOR” responsable para publicar los resultados de “EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN” 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.17. PUBLICATION OF THE RESULTS OF THE RESEARCH PROTOCOL: shall mean be the right that “THE INVESTIGATOR” who is responsible for publishing the results of “THE RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL” among the scientific community has, in accordance with the provisions in article 120 of the Regulation of the General Health Law with regard to Health Research.
V.18. CONACYT: Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.	V.18. CONACYT: shall mean the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología [National Council for Science and Technology].
V.19. INSTITUTO: Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.	V.19. INSTITUTE: shall mean the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
V.20. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: Es aquella con la que se relaciona con el estudio en seres humanos, la cual debe	V.20. BIOMEDICAL RESEARCH: shall mean the research related to studies on human beings that shall be in accordance

MRG

<p>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.</p>	<p>with generally accepted scientific principles and based on lab and animal experiments, as well as thorough knowledge of the relevant scientific literature.</p>
<p>V.21. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y a la producción de insumos para la salud.</p>	<p>V.21. HEALTH RESEARCH: shall mean the research that includes the development of actions that contribute to the knowledge of the biological and psychological processes in human beings; the knowledge of the links between the causes of disease, medical practice and social structure; the prevention and control of health problems; the knowledge and evaluation of the harmful effects of the environment on health; the study of techniques and methods that may be recommended or employed for the provision of healthcare services, and the production of health inputs.</p>
<p>V.22. SECRETARÍA: A la Secretaría de Salud.</p>	<p>V.22. SECRETARIAT: shall mean the Secretaría de Salud.</p>
<p>V.23. 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. PROJECT MANAGER: shall mean "THE INVESTIGATOR" who directs and coordinates the project financed by third party funds up to its completion, as well as the one who manages obtaining the funds or was to be designated by the Managing Director of "THE INSTITUTE."</p>
<p>V.24. 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</p>	<p>V.24. RESEARCH PROJECT: shall mean the articulated development, scientific methodology and protocol authorized by the Internal Research Ethics Committees and, if necessary, Internal Biosafety and Animal Research Committees of the Institute, whose purpose is to expand the scientific knowledge about health or diseases and its potential application in healthcare; this includes applied health</p>

MRG

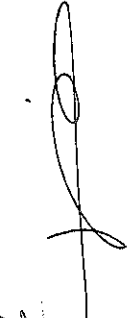
MRG

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

<p>en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.</p>	<p>research, basic health research, biomedical research and health research.</p>
<p>V.25. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.</p>	<p>V.25. RESEARCH SUPPORT: shall mean all those administrative and operational activities that are related to a research project.</p>
<p>V.26. 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. CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION (CRO): shall mean the natural or legal person engaged by a sponsor, who is transferred under an agreement, one or more of the activities concerning the health research sponsored in the country. The responsibility of all the activities remains with the sponsor.</p>
<p>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:</p>	<p>That “THE PARTIES” that appear herein mutually recognize the capacity they appear as, and that they all wish to be legally bound in accordance with the provisions in this instrument, and therefore they proceed to conclude this Collaboration Agreement, in accordance with the following:</p>
<p style="text-align: center;">CLÁUSULAS</p>	<p style="text-align: center;">CLAUSES</p>
<p>PRIMERA. OBJETO: En virtud de que “LAS PARTES” han obtenido la Autorización para la Conducción de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el cual, se adjunta al presente Convenio de Concertación como Anexo A; “EL INSTITUTO” se compromete a llevar a cabo “EL PROTOCOLO” de investigación científica denominado “Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept s.c. con el tratamiento estándar, comparado con el tratamiento estándar solo, para mejorar la actividad de la enfermedad en adultos con</p>	<p>ONE. OBJECT: Given that “THE PARTIES” have obtained the Authorization for the Conduct of the Research from the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), which, is attached to this Collaboration Agreement as Annex A; “THE INSTITUTE” undertakes to conduct the scientific research “PROTOCOL” entitled “A Phase 3, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept SC with Standard Treatment Compared to Standard Treatment Alone in Improving Disease Activity in Adults with Active Idiopathic Inflammatory</p>

MRG.





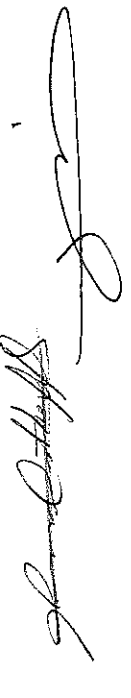
<p>miopatía inflamatoria idiopática (MII) activa con número de Protocolo: IM101-611, en materia de Reumatología que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en el Protocolo, mediante los recursos que le proporcione “EL PATROCINADOR” a través de “LA CRO”, los que en ningún caso formaran parte del patrimonio del Instituto, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.</p>	<p>Myopathy (IIM) with Protocol number: IM101-611, with regard to Rheumatology whose aim is to contribute to the advancement of scientific knowledge, as well as to the satisfaction of the country's health needs, through the scientific and technological development, in biomedical, clinical, socio-medical and epidemiological areas, in accordance with the provisions in the Protocol, by means of the funds provided by “THE SPONSOR” through “THE CRO,” which under no circumstance shall be part of the Institute's assets, and shall only be under their administration for the object of the agreement, in accordance with the provisions that are specified below.</p>
<p>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 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”.</p>	<p>TWO: “THE PARTIES” agree that “THE PROTOCOL” shall be conducted in accordance with the International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines and the Research Good Clinical Practice, as well as the General Health Law with regard to Clinical Research, and all the legislation in force of National and International Bodies applicable to “THE PROTOCOL.”</p>
<p>Cualquier modificación a “EL PROTOCOLO” que proponga alguna de “LAS PARTES”, deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas, y contar, si la modificación de dicho protocolo así lo requiere, con la autorización de los Comités respectivos y de COFEPRIS, en caso contrario, la modificación no será procedente.</p>	<p>Any amendment to “THE PROTOCOL” proposed by any of “THE PARTIES,” shall be in writing and accepted by them, and shall have, should the protocol's amendment so require, the authorization of the respective Committees and the COFEPRIS, otherwise, the amendment shall not be deemed legitimate.</p>
<p>En caso de modificación, por el “EL PATROCINADOR” deberá intervenir un miembro designado y autorizado por su Director Médico para intervenir en estos efectos.</p>	<p>In the event of amendment by the “THE SPONSOR” a member designated and authorized by their Medical Director shall intervene to that end.</p>

MRG

[Handwritten signatures and initials]

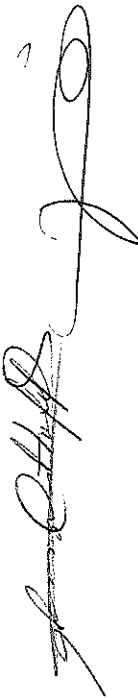
<p>TERCERA. MONTO DE LA APORTACIÓN: “LA CRO” en representación de “EL PATROCINADOR” entregará a “EL INSTITUTO” los recursos para llevar a cabo “EL PROTOCOLO”, conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de recursos estipulados en el Anexo C, que forma parte integrante del presente Convenio.</p>	<p>THREE. AMOUNT OF THE CONTRIBUTION: “THE CRO” on behalf of “THE SPONSOR” shall provide “THE INSTITUTE” with the funds to conduct “THE PROTOCOL,” in accordance with the amounts and terms set forth in the use of the funds stipulated in Annex C, which shall be an integral part of this Agreement.</p>
<p>Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio del Instituto, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción 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”.</p>	<p>These funds shall be deemed external funds and not assets of the Institute. Therefore, they are not taxable and for the same reason do not constitute the tax base for the payment of the Value-Added Tax in accordance with Article 15 section XV of the Value-Added Tax Law. Consequently, this Agreement shall serve as the most solid legal proof of receipt, for all legal purposes that might be applicable of all the funds that “THE SPONSOR” delivers to “THE INSTITUTE” for the conduct of “THE PROTOCOL.”</p>
<p>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.</p>	<p>Annex C to this agreement, shall specify the amounts that the Sponsor or the person the latter designates shall pay for the Clinical Study, the timing of such payments and the recipient. Said amounts shall represent the fair market value of the covered costs associated with the Clinical Study and shall not take into account the volume or value of any recommendation or business.</p>
<p>El monto total debe contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:</p>	<p>The total amount shall contemplate, at the very least, the following items:</p>
<p>1) Gastos indirectos</p>	<p>1) Indirect costs</p>
<p>2) Porcentaje a favor de “EL INSTITUTO”</p>	<p>2) Percentage in favor of “THE INSTITUTE”</p>
<p>3) Gastos de carácter urgente</p>	<p>3) Urgent expenses</p>
<p>4) Gastos de operación</p>	<p>4) Operating costs</p>
<p>5) Adquisiciones de insumos y equipos</p>	<p>5) Procurement of inputs and equipment</p>
<p>6) Gastos de inversión</p>	<p>6) Investment expenses</p>
<p>7) Apoyos económicos al personal participante en el proyecto de investigación</p>	<p>7) Financial support for the staff participating in the research project</p>

MRC




8) Contratación de colaboradores	8) Hiring of collaborators
<p>CUARTA. VIGENCIA: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR" que la vigencia del Convenio será de 4 años contados a partir de la fecha de su firma, misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre "LAS PARTES", mediante Convenio Modificadorio, siempre y cuando "EL INSTITUTO" le notifique por escrito a "EL PATROCINADOR" la necesidad de su ampliación, con 60 días naturales de anticipación.</p>	<p>FOUR. TERM: "THE INSTITUTE" hereby agrees with "THE SPONSOR" that the term of the Agreement shall be a mandatory period of 4 years to be counted from the date of signature. This term may be extended by mutual consent of "THE PARTIES," by means of an Amending Agreement, as long as "THE INSTITUTE" notifies "THE SPONSOR" in writing of the need for an extension 60 calendar days in advance.</p>
<p>QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":</p>	<p>FIVE. OBLIGATIONS OF "THE SPONSOR":</p>
<p>1. "EL PATROCINADOR" a través de "LA CRO" aportará a "EL INSTITUTO", de acuerdo a los montos y plazos convenidos en el Anexo C, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que "EL PROTOCOLO" no se suspenda.</p>	<p>1. "THE SPONSOR" through "THE CRO" shall provide "THE INSTITUTE," in accordance with the amounts and terms agreed in Annex C, with sufficient funds to conduct and conclude the respective research project, so that "THE PROTOCOL" is not suspended.</p>
<p>a). En el supuesto de que se suspenda "EL PROTOCOLO" porque "EL PATROCINADOR" de los recursos no los suministre y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación del Instituto como prioritario o de alto impacto social y/o económico, podrá continuar siendo financiado con cualquier otra de las fuentes de financiamiento señaladas en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, esto de conformidad con el numeral 4 inciso i) de los Lineamientos para la Administración de Recursos de terceros destinados a financiar proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuación que se hará sin fines de lucro y únicamente atendiendo al beneficio social que su desarrollo implique,</p>	<p>a). In the event that "THE PROTOCOL" is suspended because "THE SPONSOR" of the funds [sic] does not provide them and the research project is considered by the Internal Research Committee of the Institute as a priority or of high social and/or financial impact, it may continue to be financed with any other source of funding indicated in article 39 of the National Health Institutes Law, this in accordance with paragraph 4 subparagraph i) of the Guidelines for the Administration of Third-Party Funds allocated to Financing Research Projects in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, extension that shall be done on a nonprofit basis and only procuring the social benefit that its conduct implies, and always complying with the Applicable</p>

MRG.



<p>y siempre en apego a las Leyes y normas aplicables, entre ellas las relacionadas a Propiedad Industrial e Intelectual.</p>	<p>laws and regulations, including those related to Industrial and Intellectual Property.</p>
<p>b). Cuando “EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN” continúe su desarrollo en un Instituto Nacional de Salud, distinto al que originalmente se le designó, los recursos se transferirán al Instituto Nacional de Salud que tome el proyecto de investigación a su cargo, en los términos del artículo 41 fracción IX de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.</p>	<p>b). When the “THE RESEARCH PROJECT” is continued at a National Health Institute other than the one originally designated, the funds shall be transferred to the National Health Institute that takes over the research project, in accordance with the provisions in article 41 section IX of the National Health Institutes Law.</p>
<p>c). Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, “EL INVESTIGADOR” y “EL PATROCINADOR” de los recursos, se regirán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México.</p>	<p>c). When research projects financed with third-party funds are conducted, “THE INVESTIGATOR” and “THE SPONSOR” of the funds [sic] shall be subject to the provisions in the regulations and legal provisions in force with regard to copyright and industrial property rights in force [sic] in Mexico.</p>
<p>2. Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán a “EL INSTITUTO” en forma mensual, mediante cheque o transferencia electrónica por horas efectivas empleadas en el proyecto, para lo cual se contratarán colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales por honorarios asimilados a salarios en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.</p>	<p>2. The temporary financial assistance for the research support staff shall be paid to “THE INSTITUTE” on a monthly basis, by check or electronic transfer for the actual hours devoted to the project. Collaborators shall be hired to this end under the professional services regime with the fees integrated into salaries in the respective Agreement. The Agreement shall indicate the objective to be achieved, as well as the reports that shall be submitted in relation to the fulfillment of said objective.</p>
<p>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.</p>	<p>3. Recognize that the assets that “THE INSTITUTE” acquires with third-party funds shall form part of the assets of the “THE INSTITUTE.” These assets shall be duly inventoried and safeguarded in accordance with the regulations in force.</p>
<p>4. En el caso de que al término de “EL PROTOCOLO”, exista algún remanente, el mismo pasará a formar parte del fondo de</p>	<p>4. In the event that there is any surplus upon the completion of “THE PROTOCOL,” these shall become part of</p>

MAR6.





<p>apoyo del Departamento de Inmunología y reumatología de adscripción de “EL INVESTIGADOR”, lugar donde se realizó la investigación.</p>	<p>the support fund of the Department of Immunology and rheumatology “THE INVESTIGATOR” is ascribed to and in which the research is to be conducted.</p>
<p>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:</p>	<p>SIX. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE: “THE INSTITUTE” does hereby undertake to ensure that the research projects and teaching activities related to “THE PROTOCOL,” financed with third-party funds, shall be subject to the following:</p>
<p>a). Deberán ser autorizados por el Director General de “EL INSTITUTO”, previos dictámenes favorables 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”.</p>	<p>a). They shall be authorized by the Managing Director of “THE INSTITUTE,” with the prior favorable reports of the corresponding Internal Research Committees and of the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), if applicable by the nature of “THE PROTOCOL.”</p>
<p>b). Informará, a través de su Director General, 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.</p>	<p>b). It shall inform, through its Managing Director, shall inform the Governing Body, twice a year, through the institutional portfolio, of the degree of progress in the conduct of the research projects, during the period of time agreed. The report shall include the project title, site affiliation, participating investigators, research line, scheduled start and end dates, internal and external financing, progress in the first and second semester, aims, details of progress in the reporting period and comments.</p>
<p>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.</p>	<p>c). The Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad [Coordinating Commission of National Health Institutes and Highly Specialized Hospitals] shall be deemed informed of the research projects of the Institute through the folder of the Board of Directors received by the official of this Office, in their capacity as Secretary of</p>

MR6.

7

[Handwritten signatures and initials]

	the same.
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.	d). The conduct of research projects shall be evaluated by the Internal Committee in charge of monitoring the use of research funds and/or the Internal Research Committee at any time and the Managing Director of "THE INSTITUTE" shall report the results to the Governing Board.
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.	e). Health research, including the one under this Agreement, shall be conducted in accordance with the general guidelines, in strict adherence with the General Health Law, the Regulation of the General Health Law in the Field of Health Research, as well as with the Official Mexican Standards, in particular, NOM-012-SSA3-2012, which sets out the criteria for the conduct of health research projects on human subjects, and other applicable provisions.
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 las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington	With regard to biomedical research, "THE INSTITUTE" shall be subject to the World Medical Association Declaration of Helsinki with regard to the ethical principles for medical research involving human subjects, adopted by the 18 th World Medical Assembly, held in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29 th World Medical Assembly, held in Tokyo Japan in October 1975. The 35 th World Medical Assembly, held in Venice, Italy, in October 1983. The 41 st World Medical Assembly, held in Hong Kong, in September 1989. The 48 th General Assembly, held in Somerset West, South Africa, in October 1996, and the 52 nd General Assembly, held in Edinburgh, Scotland, in October 2000. Classification Note added by the General Assembly of the WMA, Washington, 2002; Classification Note added by the WMA

Yanna Rueda

[Signature]

[Signature]

[Signature]

<p>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>General Assembly, Tokyo, 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.</p>
<p>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.</p>	<p>f). The Investigators may submit the research projects to the Committees described in subparagraph a) of this paragraph at any time, so that said Committees can issue their respective opinion.</p>
<p>SÉPTIMA. IMPUESTOS: Los Recursos que "EL PATROCINADOR" a través de "LA CRO" entregará a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", se consideran fondos externos y no del Patrimonio del 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.</p>	<p>SEVEN. TAXES: The funds that "THE SPONSOR" shall deliver through "THE CRO" to "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL" shall be deemed to be external funds and not part of the assets of the Institute, but that only manage them. Consequently, they are not taxable and do not constitute a tax base for the payment of the Value-Added Tax, in accordance with the provisions in article 15 section XV of the Value-Added Tax Law.</p>
<p>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.</p>	<p>Therefore, "THE PARTIES" do hereby agree that so that "THE SPONSOR" may accredit the provision of the Funds to "THE PROTOCOL," this Agreement shall serve as the most solid legal proof of receipt, for all legal purposes that might be applicable of all the funds.</p>
<p>OCTAVA. DEL PROTOCOLO: "EL INVESTIGADOR" conviene previamente con el "EL PATROCINADOR", que los procedimientos establecidos en "EL PROTOCOLO", mediante el cual se desarrollará "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", se adjunta al presente Convenio de Concertación como Anexo B, pasando a formar parte integrante del presente Convenio.</p>	<p>EIGHT. THE PROTOCOL: "THE INVESTIGATOR" agrees beforehand with "THE SPONSOR" that the procedures set forth in "THE PROTOCOL," by means of which "THE RESEARCH PROJECT," shall be conducted, are attached to this Collaboration Agreement as Annex B, and shall be integral part of this Agreement.</p>

Yama Kull

[Handwritten signature]

<p>“EL INVESTIGADOR” llevará a cabo cada Estudio clínico estrictamente de acuerdo con el Protocolo aprobado por “EL PATROCINADOR”, “LA CRO” y el Comité de Investigación y el comité de Ética en Investigación, y con el Formulario de consentimiento informado que corresponda, así como con el presente Convenio y las instrucciones de “LA CRO”, “EL INSTITUTO” y/o “EL PATROCINADOR”. 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.</p>	<p>“THE INVESTIGATOR” shall conduct each Clinical Study strictly in accordance with the Protocol approved by “THE SPONSOR,” “THE CRO” and the Research Committee and the Research Ethics Committee, and with the corresponding Informed Consent Form, as well as with this Agreement and the instructions of “THE CRO”, “THE INSTITUTE” and/or “THE SPONSOR”. They shall ensure that all the subjects enrolled on the Clinical Study are informed, in accordance with the provisions in the ICH/GCP, 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.</p>
<p>“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 el Convenio de Concertación.</p>	<p>“THE PARTIES” agree that in the event of any discrepancy or conflict between the Protocol and this Collaboration Agreement, “THE PROTOCOL” shall prevail with respect to the procedures or methodology for the conduct of “THE PROTOCOL” concerning scientific issues, medical practice and the safety of the PARTICIPANTS. In all other matters, the provisions in the Collaboration Agreement shall prevail.</p>
<p>NOVENA. DEL INVESTIGADOR: “EL INVESTIGADOR” se obliga a 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.</p>	<p>NINE. THE INVESTIGATOR: “THE INVESTIGATOR” undertakes to conduct “THE PROTOCOL” and may receive financial support in accordance with the provisions in Chapter III, Paragraph 10, Subparagraph A, Section I, of the Guidelines for the Administration of Third-Party Funds allocated to Financing Research Projects.</p>
<p>DÉCIMA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: “LAS PARTES” han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para</p>	<p>TEN. AUTHORIZATION BY THE RESEARCH COMMITTEES: “THE PARTIES” have obtained the authorization of the corresponding</p>

Yama Kull

[Signature]

[Signature]

[Signature]

<p>iniciar "EL PROTOCOLO", autorización que se adjunta al presente como Anexo E.</p>	<p>Committee(s) to initiate the "THE PROTOCOL." This authorization is attached hereto as Annex E.</p>
<p>DÉCIMA PRIMERA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INSTITUTO" se compromete a que durante la realización de "EL PROTOCOLO", se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes, mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la "Conferencia Internacional de Armonización (ICH)" de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.</p>	<p>ELEVEN. THE RESEARCH COMMITTEES. "THE INSTITUTE" does hereby undertake to ensure that during the conduct of "THE PROTOCOL," it shall be subject to monitoring by the relevant Research Committee(s). Said Committee(s) shall operate in accordance with the in accordance with the "International Conference on Harmonization" (ICH) Guidelines and the Research Good Clinical Practice as well as the provisions in the General Health Law with regard to clinical research.</p>
<p>DÉCIMA SEGUNDA. RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES. Una vez que inicie la vigencia del Convenio, "EL INVESTIGADOR" comenzará el reclutamiento de los Participantes, conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.</p>	<p>TWELVE. ENROLLMENT OF PARTICIPANTS. After the Agreement comes into force, "THE INVESTIGATOR" shall begin to enroll the Participants, according to the provisions in "THE PROTOCOL" which shall be an integral part of this Agreement.</p>
<p>Una vez que inicie la vigencia del Convenio, y todas las aprobaciones necesarias hayan sido obtenidas por los Comités de Investigación y Ética en Investigación, así como cualquier otra autoridad que corresponda, "EL INVESTIGADOR" comenzará el reclutamiento de los Participantes, conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.</p>	<p>After the Agreement comes into force, and all the necessary approvals have been obtained by the Research Committee and the Research Ethics Committee, , as well as any other applicable authority, "THE INVESTIGATOR" shall begin the enrollment of the Participants, in accordance with the provisions in "THE PROTOCOL" which shall be an integral part of this Agreement.</p>
<p>DÉCIMA TERCERA. CONSENTIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico del Protocolo, "EL INVESTIGADOR" deberá obtener por escrito el consentimiento de "EL PARTICIPANTE". Esta obligación también</p>	<p>THIRTEEN. CONSENT OF THE PARTICIPANTS. Before starting any specific procedure of the Protocol, the "Investigator" shall obtain "THE PARTICIPANT's" written consent. This obligation shall also extend to those subjects who proved not to be eligible</p>

Yanna Reed

[Signature]

[Signature]

<p>se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.</p>	<p>after the screening process.</p>
<p>El método de investigación que se deberá llevar a cabo con “EL PARTICIPANTE” es obtener su consentimiento informado, de acuerdo a lo que se determina 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 Participante.</p>	<p>The research method that shall be carried out with “THE PARTICIPANT” shall consist of obtaining their informed consent, in accordance with the provisions in the Official Mexican Standard NOM-012-SSA3-2012 and what it is provided for in NOM-004-SSA3-2012, concerning the Medical Record and the ethical principles agreed in the 18th World Medical Assembly, held in Helsinki, Finland, in June 1964, and amended by the 29th World Medical Assembly, held in Tokyo, Japan, in October 1975. The 35th World Medical Assembly, held in Venice, Italy, in October 1983. The 41st World Medical Assembly, held in Hong Kong, in September 1989. The 48th General Assembly, held in Somerset West, South Africa, in October 1996, and the 52nd General Assembly, held in Edinburgh, Scotland, in October 2000. Classification Note added by the General Assembly of the WMA, Washington, 2002; Classification Note added by the WMA General Assembly, Tokyo, 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013, applying in any case, the standard that confers the highest degree of protection for the Participant.</p>
<p>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 PARTICIPANTES”, en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a “EL</p>	<p>FOURTEEN. COMPENSATION FOR THE DAMAGES CAUSED BY THE MEDICATION: “THE SPONSOR” hereby agrees with “THE INSTITUTION” to undertake taking the responsibility for the costs arising from the medical care required by “THE PARTICIPANTS,” in the event that they have incurred any damages caused by the medications that they have been administered according to</p>

Yanna Kelle

[Signature]

[Signature]

[Handwritten mark]

Yanna Rull

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.

"THE PROTOCOL," provided that the damages are caused directly by the medication and/or procedures used in **"THE PROTOCOL,"** to the extent that the injuries have not been caused by a violation of **"THE PROTOCOL"** guidelines or due to failure on the part of **"THE PARTICIPANT"** to follow the instructions of the investigators. Furthermore, participants shall not be compensated for loss of income, loss of time or any inconveniences.

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

Should the resulting damages or injuries not be the direct result of the medication and/or procedure associated with the Research Project or Protocol, the expenses generated by other external causes shall be covered directly by **"THE PARTICIPANTS"** in the Research Project or Protocol.

"EL PATROCINADOR" también responderá de aquellos daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación, en la medida que
 a) dicho costo no esté cubierto por el seguro del sujeto u otra cobertura de terceros o del gobierno;
 b) dicha enfermedad o lesión se haya producido debido a la administración del Fármaco del estudio de acuerdo con **"EL PROTOCOLO"**; y/o
 c) los procedimientos médicos requeridos por **"EL PROTOCOLO"** se realicen de forma adecuada.

"THE SPONSOR" shall also be liable for those damages to health resulting from the conduct of the research; as well as those damages deriving from the discontinuation or early suspension of the treatment due to causes not attributable to the research subject, to the extent a)
 such cost is not covered by subject's insurance or other third-party or governmental coverage;
 b) where such illness or injury results from administration of the Study drug in accordance with **"THE PROTOCOL"**; and/or
 c) the proper performance of medical procedures required by **"THE PROTOCOL"**.

DÉCIMA QUINTA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: **"EL PATROCINADOR"** conviene con **"EL INSTITUTO"** que proporcionará los fármacos, materiales y equipos necesarios para **"EL**

FIFTEEN. MEDICATIONS AND SUPPLIES: **"THE SPONSOR"** does hereby agree with the **"THE INSTITUTE"** that they shall provide the medications, materials and equipment needed to

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

<p>PROTOCOLO", en los términos establecidos por éste.</p>	<p>conduct "THE PROTOCOL", in accordance with the provisions in the latter.</p>
<p>Todo medicamento del Estudio y material suministrado por "EL PATROCINADOR" a través de "LA CRO" a "EL INSTITUTO" para realizar "EL PROTOCOLO" no podrá ser utilizado para ningún otro fin que no sea establecido en este Convenio, y utilizarán fármacos, materiales y equipo de Investigación para el estudio solo en estricta conformidad con "EL PROTOCOLO", cualquier instrucción escrita de "EL PATROCINADOR".</p>	<p>Any Study medication and material supplied by "THE SPONSOR" through "THE CRO" to "THE INSTITUTE" for "THE PROTOCOL" may not be used for any other purpose than the one set out in this Agreement, and the drugs, materials and research equipment for the study shall only be used in strict accordance with "THE PROTOCOL," [and] any written instruction from "THE SPONSOR."</p>
<p>"EL INSTITUTO" salvaguardará y almacenará el medicamento del Proyecto de Investigación y será "EL INVESTIGADOR" responsable quien los administre de acuerdo a los requerimientos.</p>	<p>"THE INSTITUTE" shall safeguard and store the Research Project medication and it shall be the Principal "Investigator" who shall administer them according to the requirements.</p>
<p>A la terminación de este convenio o terminación del Proyecto de Investigación aplicable, "EL INSTITUTO" devolverá o eliminará, a petición de "EL PATROCINADOR" o "LA CRO", cualquier medicamento no utilizado, en su caso, "EL PATROCINADOR" costeará los gastos que con motivo de ello se derive.</p>	<p>Upon the termination of this agreement or completion of the applicable Research Project, "THE INSTITUTE" shall return or eliminate, at the request of "THE SPONSOR" or "THE CRO," any unused medication, where appropriate, "THE SPONSOR" shall pay for any expenses that are thereby incurred.</p>
<p>Una vez que concluya "EL PROTOCOLO", y si el medicamento proporcionado al participante tuvo resultados benéficos en su salud, "EL PATROCINADOR" se obliga a continuar proporcionándoselo para que su tratamiento no se vea interrumpido, por todo el tiempo que sea necesario hasta que se comercialice el medicamento.</p>	<p>Once "THE PROTOCOL" is complete and should the medication provided to the participant have had results beneficial to their health, "THE SPONSOR" undertakes to continue providing it so that their treatment is not interrupted, for as long as it is necessary until the medication is marketed.</p>
<p>DÉCIMA SEXTA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR" que se</p>	<p>SIXTEEN. SAFEGUARDING AND CONSERVATION OF THE ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: "THE INSTITUTE" does hereby agree with "THE SPONSOR" that</p>

Yama

[Signature]

[Signature]

[Signature]

<p>compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos los Participantes del “EL PROTOCOLO”, entre otros los expedientes clínicos, por un período de 5 (cinco) años, a partir de la conclusión de “EL PROTOCOLO”.</p> <p>“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, siempre que no haya habido falta de diligencia por parte de “EL INSTITUTO” o de cualquiera de sus empleados, directores o agentes.</p>	<p>it undertakes to safeguard the documents listed by the national and international legislation as essential and the source records of all the Participants in “THE PROTOCOL”, including medical records, for a period of 5 (five) years after the completion of “THE PROTOCOL.”</p> <p>“THE INSTITUTE” shall not be liable for any breach of the obligations provided for in this clause, should it be caused by the update and/or existence of any circumstance that constitutes a fortuitous event or force majeure, provided that there has been no lack of diligence by the “THE INSTITUTE” or any of its employees, Directors, agents.</p>
<p>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”.</p>	<p>SEVENTEEN. INTELLECTUAL PROPERTY: In the event that “THE SPONSOR” is a legal person that belongs to the pharmaceutical industry, all the forms, reports, content and information that are generated as a result of “THE PROTOCOL” shall be the property of “THE SPONSOR”. Consequently, it shall not grant any royalties to “THE INSTITUTE” or the “THE INVESTIGATOR.”</p>
<p>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 INSTITUTO” le proporcionará toda información y/o documentación relativa a este convenio de concertación que requiera para tal efecto.</p>	<p>In the event that inventions or improvements result from “THE PROTOCOL,” “THE SPONSOR” shall have the right to request the registration of said inventions or improvements in their name before the competent authorities. “THE INSTITUTE” shall provide all the information and/or documents related to this Collaboration Agreement required to that end.</p>
<p>“EL INVESTIGADOR”, en la medida de sus posibilidades, proporcionará ayuda razonable para la realización de todas aquellas actividades para que “EL</p>	<p>“THE INVESTIGATOR”, to the extent that they can, shall provide reasonable assistance for carrying out all those activities so that “THE SPONSOR” or the</p>

Yacima Kull

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

<p>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.</p>	<p>person they designate own and use, as provided for in the applicable laws, all the Inventions and/or discoveries carried out under this agreement.</p>
<p>DÉCIMA OCTAVA. CONFIDENCIALIDAD: “LAS PARTES” durante el proyecto de Investigación y después de la terminación o expiración del Convenio acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, 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 a los empleados o colaboradores 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”.</p>	<p>EIGHTEEN. CONFIDENTIALITY: “THE PARTIES” during the Research project and after the termination or expiration of the Agreement agree to keep strictly confidential the activities and information provided to each other, derived from the conduct of “THE PROTOCOL” and of this Agreement (“Confidential Information”) so that said information may not be shared, used, disclosed or otherwise provided to third parties and shall only be disseminated to employees or collaborators who should know on account of their participation in “THE PROTOCOL,” unless said information is requested by an authority authorized to that end or it has a public classification in accordance with the applicable regulations on confidentiality and transparency governing “THE INSTITUTE.”</p>
<p>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.</p>	<p>For their part, “THE INSTITUTE” and “THE INVESTIGATOR” shall use the information exclusively in accordance with the provisions set forth in this Agreement, considering this information as an Industrial Secret in accordance with the provisions in articles 82 and 86 of the Industrial Property Law.</p>
<p>La obligación de confidencialidad y de reserva para “EL INSTITUTO” se ajustará y tendrá una vigencia en términos de lo que prevé 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</p>	<p>The obligation of confidentiality and reserve for “THE INSTITUTE” shall be adjusted and shall have a term in accordance with the provisions in the Federal Law on Transparency and Access to Public Information, the General Law of Transparency and Access to Public Information, General Law of the</p>

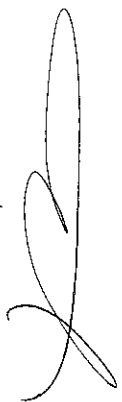

Yarima Rullo

[Signature]

[Signature]

[Signature]

<p>Posesión de Sujetos Obligados, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.</p>	<p>Protection of Personal Data in the Possession of Regulated Entities, taking effect from the signing of this Agreement and it shall [not] conclude until said information was to be in the public domain.</p>
<p>Toda la información y los medicamentos de estudio proporcionados a "EL INSTITUTO" o resultados de la realización del Estudio son Información Confidencial y son propiedad única y exclusiva de "EL PATROCINADOR".</p>	<p>All the information and study medications provided to "THE INSTITUTE" or results of the conduct of the Study shall be Confidential Information and shall be the sole and exclusive property of "THE SPONSOR".</p>
<p>"EL INVESTIGADOR" instruirá a todas las personas a las que se divulgue Información Confidencial para que cumplan con los términos de este Convenio.</p>	<p>"THE INVESTIGATOR" shall instruct all the persons the Confidential Information is disclosed to comply with the terms of this Agreement.</p>
<p>Durante el desarrollo de "EL PROTOCOLO", "EL INVESTIGADOR" y el equipo de trabajo que participa en éste, pueden proporcionar datos personales a "EL PATROCINADOR" o "LA CRO", quienes se obligan a protegerlos en el ámbito de aplicación de la legislación vigente. Dichos datos personales pueden incluir nombres, información de contacto, experiencia laboral y competencias profesionales, publicaciones, currículos y antecedentes educativos e información relacionada con posibles conflictos de intereses y pagos hechos a los beneficiarios bajo este Acuerdo para los siguientes propósitos:</p>	<p>During the conduct of "THE PROTOCOL," "THE INVESTIGATOR" and the work team that participates in it, may provide personal data to "THE SPONSOR" or "THE CRO," who undertake to protect them within the scope of application of the legislation in force. Said personal data may include names, contact information, work experience and professional competencies, publications, curricula and educational background and information related to possible conflicts of interest and payments made to beneficiaries under this Agreement for the following purposes:</p>
<p>(a) la conducción y del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN,</p>	<p>(a) the conduct [<i>sic</i>] of the RESEARCH PROJECT,</p>
<p>(b) la verificación por parte de agencias gubernamentales o reguladoras, "EL PATROCINADOR", "LA CRO", sus agentes y afiliados,</p>	<p>(b) the verification by governmental or regulatory agencies, "THE SPONSOR", "THE CRO", their agents and affiliates,</p>
<p>(c) el cumplimiento de los requisitos legales y reglamentarios,</p>	<p>(c) compliance with the legal and regulatory requirements,</p>
<p>(d) la publicación en www.clinicaltrials.gov y sitios web y bases de datos que cumplan un propósito similar,</p>	<p>(d) the publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that fulfill a similar purpose,</p>

Yaura Rull



<p>e) almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección de investigadores para futuros ensayos clínicos, y</p>	<p>e) the storage in databases to facilitate the selection of investigators for future clinical trials, and</p>
<p>f) cumplimiento de la legislación vigente contra la corrupción. Los nombres de los miembros del personal de investigación pueden ser procesados en la base de datos de contactos del proyecto de investigación de "LA CRO" sólo para propósitos relacionados con el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.</p>	<p>f) compliance with the legislation in force against corruption. The names of the members of the research staff can be processed in the contact database of the research project of the "THE CRO" only for the purposes related to the RESEARCH PROJECT.</p>
<p>DÉCIMA NOVENA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: Al concluir el Proyecto o Protocolo de Investigación, "EL PATROCINADOR" proporcionará a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" la autorización para publicar los resultados de "EL PROTOCOLO" reconociendo el derecho de ambos.</p>	<p>NINETEEN. PUBLICATION OF THE RESULTS: At the completion of the Research Protocol or Project, "THE SPONSOR" shall provide "THE INSTITUTE" and the "THE INVESTIGATOR" with the authorization to publish the results of "THE PROTOCOL," recognizing the right of both.</p>
<p>Ni "EL INSTITUTO" ni "EL INVESTIGADOR" publicarán o presentarán los resultados del Estudio a terceros hasta que se cumpla alguno de los siguientes supuestos: (a) "EL PATROCINADOR" publicará los resultados de todos los sitios que participan en el Estudio, (b) "EL INSTITUTO" recibirá notificación de "EL PATROCINADOR" de que la publicación de los resultados de múltiples sitios ya no está planeada, o (c) dieciocho (18) meses después de la finalización del estudio multi-sitio en todos los sitios.</p>	<p>Neither "THE INSTITUTE" nor "THE INVESTIGATOR" shall publish or present the results of the Study to others until one of the following assumptions is met: (a) "THE SPONSOR" publishes the results of all the sites participating in the Study, (b) "THE INSTITUTE" receives a notification from "THE SPONSOR" that the publication of the results of multiple sites is no longer expected, or (c) eighteen (18) months [have elapsed] since the completion of the multi-site study on all sites.</p>
<p>Antes de publicar o presentar cualquier resultado del estudio, ya sea de un sólo sitio o de varios sitios, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" deben proporcionar primero a "EL PATROCINADOR" una copia de cualquier propuesta de publicación o presentación (en cualquier caso "Publicación") por lo menos treinta (30) días antes de la entrega o</p>	<p>Before publishing or presenting any study results, either from a single site or from several sites, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall first provide "THE SPONSOR" with a copy of any proposal for publication or presentation (for all intents and purposes a "Publication") at least thirty (30) days before the delivery or presentation of said</p>

Yanna Ruiz

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

presentación de dicha publicación. **“EL PATROCINADOR”** podrá solicitar a **“EL INSTITUTO”** y a **“EL INVESTIGADOR”**: (a) que cualquier Información Confidencial sea suprimida o modificada o (b) que la publicación o presentación se demore hasta por sesenta días adicionales para permitir que **“EL PATROCINADOR”** presente solicitudes de patente.

Por lo que hace a los derechos morales de **“EL INVESTIGADOR”**, en todo momento se hará el reconocimiento a quienes hayan intervenido en la publicación, en los términos de lo establecido en los artículos 19, 20 y 21 de la Ley Federal del Derecho de Autor, aplicable en México.

“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, sin embargo, las partes reconocen expresamente que podría ser necesario que **EL PATROCINADOR** mencione el nombre de **EL INVESTIGADOR** y **EL INSTITUTO**, en otros documentos y situaciones en los que sea obligatorio por ley, normas, código de práctica o cualquier política interna del **PATROCINADOR**.

publication. **“THE SPONSOR”** may request from **“THE INSTITUTE”** and **“THE INVESTIGATOR”**: (a) that any Confidential Information is deleted or amended or (b) that the publication or presentation is delayed for up to sixty additional days to allow **“THE SPONSOR”** to file patent applications.

With regard to the moral rights of **“THE INVESTIGATOR,”** those who have intervened in the publication shall be recognized at all times, in accordance with the terms set out in articles 19, 20 and 21 of the Federal Copyright Law, applicable in Mexico.

“THE PARTIES” may neither use the name or registered names of the either, nor their logos nor intellectual property, under any circumstance or for any purpose, nevertheless, the parties expressly acknowledge than **THE SPONSOR** may need to use, by mentioning **THE INVESTIGATOR** and **THE INSTITUTE** names, in other documents and situations where deemed mandatory by a law, regulation, code of practice or by any **SPONSOR** internal policy.

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 del Proyecto o Protocolo de Investigación, por lo que **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** facilitaran el acceso a toda información resultante de **“EL PROTOCOLO”**, incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales

TWENTY. QUALITY MANAGEMENT, QUALITY ASSURANCE AND QUALITY ASSURANCE AUDITS: **“THE SPONSOR”** does hereby agree with **“THE INSTITUTE”** that under their responsibility they shall designate qualified staff that shall be responsible for quality management and assurance of the Research Project or Protocol. Consequently, **“THE INSTITUTE”** and **“THE INVESTIGATOR”** shall facilitate access to all the information that results from **“THE PROTOCOL,”** including all the documents that served as an original

<p>como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.</p>	<p>source of the information, such as medical records, imaging reports, lab reports, etc.</p>
<p>“EL INSTITUTO”, previa notificación, 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” o “LA CRO” 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 días hábiles de anticipación a la fecha de visita, a menos que sean circunstancias excepcionales debidamente justificadas.</p>	<p>“THE INSTITUTE”, upon prior notification, shall provide reasonable access to the facilities and medical records that are directly related to “THE PROTOCOL,” when it is so requested by a foreign health regulatory authority, provided that “THE SPONSOR” or “THE CRO” and the people they designate for an audit and monitoring, or inspection related to the Research Project under this agreement, notify “THE INSTITUTE” at least ten business days in advance of the date of the visit, unless exceptional circumstances are duly justified.</p>
<p>“EL INVESTIGADOR”, en la medida de sus posibilidades, deberá notificar a “LA CRO” y 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.</p>	<p>“THE INVESTIGATOR,” to the extent that they can, shall notify “THE CRO” and “THE SPONSOR” within twenty-four (24) hours of any request of audit or national governmental request related to the conduct of “THE PROTOCOL” under this Agreement that enables “THE SPONSOR” to help “THE INSTITUTE” to respond to any request.</p>
<p>“LOS PARTICIPANTES” en “EL PROTOCOLO”, serán informados que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por “EL PATROCINADOR” y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.</p>	<p>“THE PARTICIPANTS” in “THE PROTOCOL” shall be informed that their data could be reviewed at any time by the staff designated by “THE SPONSOR” and by the competent authorities, both national and international.</p>
<p>El anonimato de “LOS PARTICIPANTES” en “EL PROTOCOLO” será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.</p>	<p>The anonymity of “THE PARTICIPANTS” in “THE PROTOCOL” shall be respected in accordance with the ethical standards and the applicable legislation.</p>

Yama Rull

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

<p>VIGÉSIMA PRIMERA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE DATOS CLÍNICOS: “LAS PARTES” convienen que “EL INVESTIGADOR” deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información que sea transcrita al formato de reporte de caso, excepto aquella que “EL PATROCINADOR” señale por escrito y que se encuentre en el plan de documentación de “EL PROTOCOLO”. La información transcrita al formato de reporte de caso, deberá ser enviada al centro de acopio de datos, dentro de los tiempos estipulados por “EL PATROCINADOR”.</p>	<p>TWENTY-ONE. GENERATION AND TRANSMISSION OF CLINICAL DATA: “THE PARTIES” do hereby agree that “THE INVESTIGATOR” shall record and document in the medical records all the information that is transcribed in the case report form, except the information that “THE SPONSOR” indicates in writing and which is found in the documentation plan of “THE PROTOCOL”. The information transcribed in the case report form shall be sent to the data collection center, within the time periods established by “THE SPONSOR.”</p>
<p>“EL INVESTIGADOR” hará todo lo posible por inscribir la cantidad máxima de sujetos de Estudio acordada con “LA CRO” (el “Máximo de inscriptos”) antes de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción. “LA CRO” podrá reducir este Máximo de inscriptos o finalizar la inscripción en “EL INSTITUTO, a criterio de “LA CRO” y en cualquier momento, por ejemplo, cuando se complete el objetivo global de inscripción en el Estudio entre todos los centros del Estudio. “EL INVESTIGADOR” principal no inscribirán más sujetos de Estudio que los que especifique el Máximo de inscriptos y “LA CRO” no estará obligado a efectuar ningún pago por los sujetos que excedan. Si bien no están obligadas a hacerlo, las partes podrán acordar por escrito la modificación de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción o el Máximo de inscriptos del “EL INVESTIGADOR”.</p>	<p>“THE INVESTIGATOR” shall make every effort to enroll the maximum number of study subjects agreed with “THE CRO” (the “Maximum number of enrolled subjects”) before the date established for the completion of the enrollment. “THE CRO” may reduce this Maximum number of enrolled subjects or terminate the enrollment in “THE INSTITUTE,” at the discretion of “THE CRO” at any time, for example, when the overall objective of enrollment in the Study has been completed among all the Study sites. “THE PRINCIPAL INVESTIGATOR” shall not enroll more Study subjects than those that the Maximum of enrolled subjects specify and “THE CRO” shall not be obliged to make any payment for the subjects that exceed it. Although they are not required to do so, the parties may agree in writing to the modification of the Date established for the completion of the enrollment or the Maximum of enrolled subjects of “THE INVESTIGATOR.”</p>
<p>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</p>	<p>Should the Study include the collection by “THE INVESTIGATOR” of biological sample material from the Study by the Study participants [sic] for use in research, “THE INVESTIGATOR” shall comply with all applicable laws,</p>

Yama Kull

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

<p>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 INVESTIGADOR".</p>	<p>regulations, legal provisions 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 with regard to the human biological material of the Study in the possession of "THE INVESTIGATOR."</p>
<p>VIGÉSIMA SEGUNDA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR", que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, "EL PATROCINADOR" enviará a "EL INVESTIGADOR" un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. "EL INVESTIGADOR" atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por "EL PATROCINADOR".</p>	<p>TWENTY-TWO. CORRECTION OF THE CLINICAL DATA: "THE INSTITUTE" does hereby agree with "THE SPONSOR," that should omissions, errors or ambiguities occur in the clinical data transmitted, "THE SPONSOR" shall submit to "THE INVESTIGATOR" a report of the data that warrants a reassessment or correction. "THE INVESTIGATOR" shall take care of and shall respond within the time periods provided for by "THE SPONSOR."</p>
<p>VIGÉSIMA TERCERA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS: "EL INVESTIGADOR" deberá reportar los eventos que de acuerdo a las Guías de la "Conferencia Internacional de Armonización (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a "EL PROTOCOLO", se considere como eventos adversos, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación. El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24 horas después de que "EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" hayan tenido conocimiento del evento.</p>	<p>TWENTY-THREE. REPORTING OF SERIOUS ADVERSE EVENTS: and "THE INVESTIGATOR" shall report the events that in accordance with the "International Conference of Harmonization (ICH)" Guidelines and the Good Clinical Practice, as well as "THE PROTOCOL", are deemed to be adverse events, from the start and during the conduct of the Research Project or Protocol. These adverse events shall be reported within 24 hours of the "THE INVESTIGATOR" and/or "THE INSTITUTE" having become aware of the event.</p>
<p>VIGÉSIMA CUARTA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INSTITUTO" 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</p>	<p>TWENTY-FOUR. LABOR LIABILITY: "THE INSTITUTE" does hereby agree with "THE SPONSOR" that it is expressly understood, recognized and agreed that each of "THE PARTIES" to this Agreement is and shall be the employer of their employees who participate in "THE PROTOCOL". Consequently, each</p>

Yanna Rullo

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

<p>participen en "EL PROTOCOLO" y por lo tanto, cada una de "LAS PARTES" en forma independiente, son y serán las responsables con relación a su personal por el pago de los sueldos, prestaciones, contribuciones, indemnizaciones por despido u otras contribuciones, obligaciones pagaderas a sus respectivos empleados que sea resultado de sus actividades realizadas conforme al presente Convenio.</p>	<p>of "THE PARTIES" is and shall be independently liable in relation to their staff for the payment of salaries, benefits, contributions, severance payments or other contributions and payment obligations to their respective employees that result from the activities carried out under this Agreement.</p>
--	--

<p>VIGÉSIMA QUINTA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO": "EL PATROCINADOR" se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de los sujetos participantes en "EL PROTOCOLO", siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO"; como una reacción a las sustancias comparativas incluidas en "EL PROTOCOLO" o a una combinación de las sustancias utilizadas y aprobadas por "EL PATROCINADOR" conforme al Protocolo.</p>	<p>TWENTY-FIVE. COMPENSATION FOR CLAIMS FILED FOR DAMAGES CAUSED BY "THE PROTOCOL" MEDICATIONS AND/OR PROCEDURES: "THE SPONSOR" undertakes to hold "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" harmless from all liability and responsibility in the event of any legal action and/or lawsuit and/or claims that could be brought against them by any of the subjects participating in "THE PROTOCOL"; provided that the damages were directly caused by the medication and/or the procedures of "THE PROTOCOL"; as a reaction to the comparator substances included in "THE PROTOCOL" or to a combination of substances used and approved by "THE SPONSOR" in accordance with the Protocol.</p>
--	--

<p>Si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en el "EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" y que el daño haya sido 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; por la combinación de sustancias o por procedimientos de diagnóstico previstos y</p>	<p>Should the damages be caused by the diagnostic procedures carried out, as indicated in "THE RESEARCH PROTOCOL," and should the damages be caused by legitimately necessary therapeutic or diagnostic measures, as a consequence of an unexpected adverse effect, caused by the study drug; by comparator drug; by the combination of substances or by diagnostic procedures provided for and agreed in "THE PROTOCOL."</p>
--	---

Yanna Rueda

[Signature]

[Signature]

[Signature]

acordados en "EL PROTOCOLO".	
En tal virtud, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir los honorarios legales; honorarios de peritos médicos; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de los sujetos participantes en "EL PROTOCOLO", que "EL INSTITUTO" tuviera que cubrir como consecuencia de dichas acciones.	Therefore, "THE SPONSOR" undertakes to pay the legal fees, medical expert fees, expenses and others that could arise in the defense of the actions and/or claims and/or lawsuits that any of the participants in "THE PROTOCOL" could file against them, which "THE INSTITUTE" had to cover as a result of these actions.
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:	Neither "THE SPONSOR," nor "THE INSTITUTE" shall be liable for the damages incurred by THE PARTICIPANTS including, but not limited to, the following cases:
a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de "EL INVESTIGADOR" con los PARTICIPANTES de "EL PROTOCOLO".	a) Due to willful intent, gross negligence, negligence and/or malpractice of "THE INVESTIGATOR" with the PARTICIPANTS in "THE PROTOCOL."
b) Por el uso indebido del fármaco en la investigación por parte de "EL INVESTIGADOR".	b) Due to drug misuse in the research by "THE INVESTIGATOR."
c) Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no requeridas expresamente en el Protocolo por parte de "EL INVESTIGADOR".	c) Due to the use of diagnostic and/or therapeutic measures not expressly required in the Protocol by "THE INVESTIGATOR."
d) Por violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" por parte de "EL INVESTIGADOR".	d) Due to the violation of the guidelines in "THE PROJECT PROTOCOL OR RESEARCH PROTOCOL" on the part of "THE INVESTIGATOR."
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	In these cases, "THE INVESTIGATOR" shall be directly liable to "THE INSTITUTE," "THE SPONSOR," "THE PARTICIPANT" or any THIRD PARTY. Consequently, the Investigator shall be liable for the damages incurred, with the obligation to the pay the legal fees, medical expert fees, compensations, expenses and others that could arise in

Yanna Rullo

[Signature]

[Signature]

[Signature]

<p>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.</p>	<p>the defense of the actions and/or claims and/or lawsuits that any of THE PARTICIPANTS in "THE PROTOCOL" might file against them, which the "THE SPONSOR" or "THE INSTITUTE" had to pay as a result of said actions.</p>
<p>VIGÉSIMA SEXTA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" acuerdan, autorizan y facultan a "EL INSTITUTO" 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".</p>	<p>TWENTY-SIX: REGISTRATION OF RESEARCH PROJECTS OR PROTOCOLS: "THE PARTIES" do hereby agree and authorize "THE INSTITUTE" to maintain a public record of the research project or protocol data in which the name of "THE PROTOCOL", the details of the participating investigators and a summary of the Research Project or Protocol shall appear, among other data. This record shall not include methodological details or the results of "THE PROTOCOL."</p>
<p>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, F 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,</p>	<p>TWENTY-SEVEN. INTEGRITY AND INTERPRETATION OF THE AGREEMENT: "THE PARTIES" do hereby agree that the terms and conditions of this Agreement and its Addenda constitute the entire agreement between "THE PARTIES" and supersede all statements, representation or agreements, prior or contemporary, verbal or written, concluded among "THE PARTIES" with regard to the subject matter hereunder. Furthermore, no recent or subsequent Contract or Agreement can amend or expand the document or be binding upon "THE PARTIES," unless it is made in writing and signed by the duly authorized representatives of "THE PARTIES." It is hereby expressly agreed by "THE PARTIES" that this document and its annexes A, B, C, D, E, F and G constitute the entire Agreement between "THE PARTIES" and that there</p>

MRB

<p>expresos o implícitos, orales o de otra naturaleza que no se hubieran incorporado en el presente documento.</p>	<p>are no other Contracts or Agreements among them, of any kind, nature or description, express or implied, oral or otherwise, that were not incorporated herein.</p>
<p>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.</p>	<p>TWENTY-EIGHT. PROHIBITION FOR THE ASSIGNMENT OF RIGHTS UNDER THE AGREEMENT: None of “THE PARTIES” may assign this Agreement, its rights or obligations, in whole or in part, unless they have obtained the prior written consent of the other Parties.</p>
<p>“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.</p>	<p>“THE SPONSOR” reserves the right to assign to their Affiliates or to have them enforce any or all of the rights and obligations under this Agreement, including the payment or collection of the amounts that may be due under it, with prior notification to the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) and formalization of the Amendment Agreement, that corresponds where the legal link of “THE SPONSOR” with the corresponding subsidiary shall be established.</p>
<p>VIGÉSIMA NOVENA. CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE “EL PROCOTOLO”.</p>	<p>TWENTY-NINE. GROUNDS FOR THE SUSPENSION OF “THE PROTOCOL.”</p>
<p>“LAS PARTES” acuerdan que el desarrollo de “EL PROTOCOLO” podrá ser suspendido por parte de “EL INSTITUTO” cuando:</p>	<p>“THE PARTIES” agree that the conduct of “THE PROTOCOL” may be suspended by “THE INSTITUTE” when:</p>
<p>a) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de los sujetos en quienes se realice la investigación.</p>	<p>a) When there is any risk or severe damage to the health of the subjects in which the research is conducted.</p>
<p>b) Cuando se advierta la ineficacia o ausencia de beneficios de “EL PROTOCOLO” objeto de desarrollo.</p>	<p>b) When the inefficacy or absence of benefits of “THE PROTOCOL” under development is appreciated.</p>
<p>c) 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</p>	<p>c) When “THE SPONSOR” of the funds [sic] stops providing them in which case the provisions in subparagraph a) paragraph 1 of Clause Five of this</p>

MRG.




presente convenio.	agreement shall apply.
TRIGÉSIMA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: "LAS PARTES" convienen que se podrá dar por terminado el presente convenio en los siguientes supuestos:	THIRTY. GROUNDS FOR TERMINATION: "THE PARTIES" do hereby agree that this Agreement may be terminated in the following cases:
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.	a) When "THE SPONSOR" of the funds [sic] stops providing them in which case the provisions in subparagraph a) paragraph 1 of Clause Five of this agreement shall apply.
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.	b) By "THE SPONSOR" at any time, provided that it has the formal notification to the COFEPRIS where the reasons for the early termination of "THE PROTOCOL" are presented, had its conduct required an authorization by that authority.
c) Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito. previo cumplimiento de los trámites que para tal efecto procedan.	c) Should "THE PARTIES" so agree in writing, having previously complied with the procedures that are required to that end.
d) Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento.	d) Should the agreement term reach its conclusion and should "THE PARTIES" fail to renew the Agreement before its expiry.
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.	e) Due to a fortuitous event or force majeure event that prevents the performance of the purpose of this Agreement for more than 6 (six) months, "THE PARTIES" may therefore stipulate if they wish to extend the term of the agreement, where appropriate, after the fortuitous event or force majeure event has concluded.
f) Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.	f) In the event that the object of the Agreement is achieved before the term of this document expires.

MAR 6





<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>g) In the event that the budget has been applied for the object of the Agreement before the term of this document expires.</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>h) In the event that any of “THE PARTIES” fails to fulfill any of the obligations under this Agreement or applicable legal provisions, the Party that is not in breach shall notify the Party that is in breach so that the latter can make good on their obligation within 30 (thirty) business days, starting from the moment they have been notified, indicating the facts and considerations that explain the alleged breach and the actions that they shall take to remedy this breach.</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 el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.</p>	<p>i) Should the party that is in breach fail to clarify, rectify or remedy their omissions within the indicated deadline, the other party may request forced compliance or may terminate this Agreement without the need for a judicial declaration and through a simple notification made in writing.</p>
<p>En cualquiera de los supuestos anteriores, “EL PATROCINADOR” y “LA CRO” se obligan a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar, conforme al importe fijado en el Convenio.</p>	<p>In any of the above cases, “THE SPONSOR” and “THE CRO” undertake to pay the contributions that are yet to be settled, according to the amount established in the Agreement.</p>
<p>Asimismo, “EL PATROCINADOR” y “LA CRO” se compromete a reembolsar a “EL INSTITUTO” los gastos no recuperables, es decir, aquellas erogaciones por compra de bienes, contratación de personal, entre otros en que se haya incurrido para la ejecución de “EL PROTOCOLO”, siempre que éstos sean razonables, estén comprobados y se relacionen directamente con el presente convenio.</p>	<p>In addition, “THE SPONSOR” and “THE CRO” undertake to reimburse “THE INSTITUTE” the non-recoverable expenses, that is, the expenditure for the purchase of goods, hiring of staff, among others that have been incurred for the conduct of “THE PROTOCOL,” provided they are reasonable, are substantiated and are directly related to this agreement.</p>

MR6




<p>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.</p>	<p>THIRTY-ONE. BRIBERY AND CORRUPTION. “THE INSTITUTE” and “THE INVESTIGATOR” shall comply with the provisions provided for in the National Anti-Corruption Law, and other applicable legal provisions.</p>
<p>“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”, “LA CRO” o a “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.</p>	<p>“THE INSTITUTE” and “THE INVESTIGATOR” represent that they shall not offer or pay, or shall authorize an offer or payment of money or anything of value to any other public or private entity, with the knowledge or intention to unduly influence an act or official decision that helps “THE SPONSOR,” “THE CRO” or “THE INSTITUTE” or any Investigator obtain an undue advantage, undue retention of business or business lead to any person or public or private entity related to its object.</p>
<p>“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.</p>	<p>“THE INSTITUTE” and “THE INVESTIGATOR” represent that, to the extent that they can, they shall prevent the staff from engaging in any activity that is prohibited by the applicable Anti-Corruption Legislation, including bribes, corruption, rewards or other corrupt business practices.</p>
<p>TRIGÉSIMA SEGUNDA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los siguientes anexos:</p>	<p>THIRTY-TWO. ANNEXES: The following annexes shall be an integral part of the Agreement:</p>
<p>Anexo A: Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria.</p>	<p>Annex A: Favorable opinion on the part of the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios through its Comisión de Autorización Sanitaria.</p>
<p>Anexo B: Protocolo de Investigación.</p>	<p>Annex B: Research Protocol.</p>
<p>Anexo C: Uso de los Recursos.</p>	<p>Annex C: Use of the Funds.</p>
<p>Anexo D: Equipo provisto por el</p>	<p>Annex D: Sponsor-provided equipment</p>

MR6





patrocinador	
Anexo E: Autorización de los Comités Pertinentes.	Annex E: Authorization by the Relevant Committees.
Anexo F: Consentimiento Informado	Annex F: Informed Consent Form.
Anexo G: Carta de Delegación de Facultades	Annex G: Letter concerning the Delegation of Powers.
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:	THIRTY-THREE. ADDRESSES: All notices and notifications among "THE PARTIES" related to this Agreement shall be made in writing and sent by certified mail with acknowledgment of receipt or by any other means that ensures that the recipient receives said notifications. For these purposes, "THE PARTIES" indicate the following as their addresses:

El Patrocinador/The Sponsor:

Que el Patrocinador tiene su domicilio en Avenida Insurgentes Sur No. 1602 Piso 5 Colonia Crédito Constructor, Distrito Federal C.P. 03940, México / That the Sponsor has its registered office at Avenida Insurgentes Sur No. 1602 Piso 5 Colonia Crédito Constructor, C.P. 03940, Ciudad de México.

El Instituto/The Institute:

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 Ciudad de México / That the Institute has its registered office at Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, in Mexico City

El Investigador/The Investigator:

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

MRG




Ciudad de México / That the Institute has its registered office at Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, in Mexico City

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

Leído que fue el presente instrumento y enteradas **“LAS PARTES”** que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por cuadruplicado en la Ciudad de México, el 5 de Diciembre de 2018.

THIRTY-FOUR. COMPETENT JURISDICTION: For the interpretation and compliance with this Agreement, as well as everything not expressly provided for herein, **“THE PARTIES”** submit themselves to the jurisdiction of the Federal Courts in Mexico City, thus waiving the jurisdiction that might correspond to them on account of their current or future registered office.

Having read this instrument and being the **“THE INTERVENING PARTIES”** aware of its scope and content, this document is signed and ratified in four equal counterparts in Mexico City, on December 5, 2018.

**POR EL INSTITUTO/
ON BEHALF OF THE INSTITUTE**

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

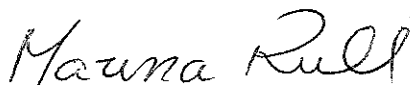
**POR EL PATROCINADOR/
ON BEHALF OF THE SPONSOR**

**C. INGRID OSTHOFF RUEDA
REPRESENTANTE LEGAL/LEGAL
REPRESENTATIVE**

MRE



DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN/
RESEARCH DIRECTOR



DRA. MARINA RULL GABAYET
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA/
HEAD OF THE DEPARTMENT OF
IMMUNOLOGY AND
RHEUMATOLOGY



DR. FRANCISCO JAVIER MERAYO
CHALILCO
INVESTIGADOR PRINCIPAL/
PRINCIPAL INVESTIGATOR



Anexo A/Annex A

Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria/ Favorable opinion on the part of the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios through its Comisión de Autorización Sanitaria



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



BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.
Rancho 4 Milpas, Km 1, Carretera Tepotzotlán-La Aurora, MDC Fase II, Sección "D",
Col. Ex Hacienda San Miguel, C.P. 54715, Cuautlémán Izcaltli, Estado de México

183300912X1922/2018
Ciudad de México, México a 31 de octubre de 2018

En respuesta a solicitud con número de ingreso 183300912X1922, de fecha 06 de agosto de 2018, recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto, 8º, 14º y 15º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17º, 39º fracciones XV, XXI y XXV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1º, 2º, 5º, 15º de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4ª fracción III, 13º Apartado A fracciones IX y X, 17º bis fracción IV, 102º, 194º último párrafo, 194º bis, 204º, 362º, 315º, 316º, 317º, 317º bis, 317º bis 1, 318º y 319º del Título Décimo Cuarto, 368º y 371º de la Ley General de Salud; 1º, 2º inciso C fracción X y 35º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 21º, 22º, 62º, 64º, 67º, 73º, 86º y 116º fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1º, 155º, 156º y 184º del Reglamento de Insumos para la Salud; 1, 3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4ª fracción II inciso c y 14ª fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7º, 8º, 9º, 10º y 11º del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 01 de julio de 2013.

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

Título "Ensayo clínico de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept s.c. con el tratamiento estándar, comparado con el tratamiento estándar solo, para mejorar la actividad de la enfermedad en adultos con miopía inflamatoria idiopática (MI) activa"

No. de protocolo IM101511

Patrocinador Bristol-Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V.

Autorización Inicial 173300410A0124/2017

Centro(s) de investigación participante(s):

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga N° 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVII, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Urgencias Médicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga N° 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Investigador principal: Dr. Francisco Javier Merayo Cháico
Comité de Ética en Investigación (CEI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Dictamen avalado por: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité.
Fecha del dictamen: 12 de marzo de 2018
- Comité de Investigación (CI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Dirección: Vasco de Quiroga # 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Dictamen avalado por: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Presidente del Comité.
Fecha del dictamen: 12 de marzo de 2018

Documentos aportados para el centro arriba citado de acuerdo al dictamen del Comité Evaluador:

- Hoja de Información para el participante y formulario de consentimiento informado, IM101511 Main RIS-ICF Master_V3, (22Mar2017), México_V3_D_31Mar2017,

CAS-063-F-01-PI-03-F-02
1 de 2

Quintero No. 14, Col. Nápoles, Bordo Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810



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



BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V.
Rancho 4 Milpas, Km 1, Carretera Tepotzotlán-La Aurora, MDC Fase II, Sección "D",
Col. Ex Hacienda San Miguel, C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, Estado de México

183300912X1922/2018

Ciudad de México, México a 31 de octubre de 2018

2. Hoja de Información para el participante y forma de consentimiento informado para el subestudio opcional de análisis del ADN (Genotipificación), IM101611 Subestudio opcional de ADN HIP-FCI maestra_V1-(31Ene2017)_México_V1.0_01Mar2017

Documentos aprobados para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen del CEl y CI, en concordancia con el oficio de N° 173300410A0124/2017:

1. Protocolo Clínico IM101611 Carta administrativa 01, Enmienda No 02 de fecha 10 de marzo de 2017 en español.
2. Carta administrativa V01 de fecha 26 de enero de 2017 en español.
3. Enmienda 02 al protocolo IM101611 V02 de fecha 10 de marzo de 2017 en español.
4. Manual del Investigador Abatacept BMS-188667 V20 de fecha 16 de diciembre de 2016 en español.
5. Errata para Abatacept (BMS-188667) Manual del Investigador (Versión No. 20 con fecha 16-Dic-2016) V01 de fecha 08Feb2017.
6. Adenda No. 2 del Manual del Investigador V20 Abatacept BMS-188667 en español de fecha 11Abr2017.

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes, ni inmortales. El estudio involucra pruebas opcionales de Farmacogenética, solo en caso del consentimiento del sujeto.

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

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

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

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

**SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN.
DIRECTORA EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN
DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS**

MARIANA ILIANA RUIZ ZÁRATE

"Con fundamento en lo dispuesto por el artículo Decimo Primero del Acuerdo por el que se designan los facultados que se señalan, en los Organos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2018"

[Handwritten mark]

[Large handwritten signature]

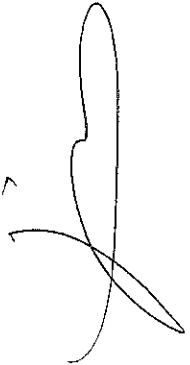
CAS-CAS-P-01-00463-F-02
2 de 2

Dirección No. 14, Col. Nápoles, Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 06710

[Handwritten mark]

Anexo B/Annex B

Protocolo de Investigación/ Research Protocol

A large, stylized handwritten signature in black ink, located on the left side of the page.A smaller, more legible handwritten signature in black ink, located below the first signature on the left side.A small, stylized handwritten signature in black ink, located at the bottom left of the page.

Anexo C
Use of the Funds

Payment Schedule

IM101-611

TITLE OF STUDY: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept SC with Standard Treatment Compared to Standard Treatment Alone in Improving Disease Activity in Adults with Active Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM)

SPONSOR: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

INVESTIGATOR: Francisco Javier Merayo Chalilco

PAYEE: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Av. Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI C.P. 14080 México Distrito Federal - México

Account name: **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

Account Type: Checks

Country: **México**

Account Number: 0129031085

CLABE: **0211 8000 1290 3108 51**

SWIFT/ BIC Code: BIMEMXMM

Bank Name: HSBC Mexico S.A.

Bank Address: Periférico Sur 4124, Col. Jardines del Pedregal C.P. 01900, México D.F.

Country: México

Tax ID# (RFC): **INC710101RH7**

This Payment Schedule is inclusive of all payments and costs that SPONSOR or its designee agrees to pay/reimburse in

Annex C
Uso de los Recursos

Calendario de pagos

IM101-611

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept s.c. con el tratamiento estándar, comparado con el tratamiento estándar solo, para mejorar la actividad de la enfermedad en adultos con miopatía inflamatoria idiopática (MI) activa

PATROCINADOR: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

INVESTIGADOR: Javier Merayo Chalilco

BENEFICIARIO: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Av. Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI C.P. 14080, Ciudad de México - México

Nombre de la cuenta: **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

Tipo de cuenta: Cheques

País: **México**

Número de cuenta: 0129031085

CLABE: **0211 8000 1290 3108 51**

Código SWIFT / BIC: BIMEMXMM

Nombre del banco: HSBC Mexico S.A.

Dirección del banco: Periférico Sur 4124, Col. Jardines del Pedregal C.P. 01900, Ciudad de México.

País: México

N.º identif. Tributaria (RFC): **INC710101RH7**

Este Calendario de pagos incluye todos los pagos y costos que el PATROCINADOR o su designado acuerdan pagar/reembolsar en

MRB

[Signature]

[Signature]

[Signature]

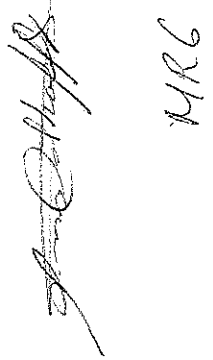
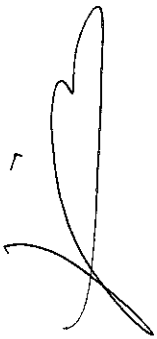
connection with the conduct of the study. SPONSOR has no other payment/reimbursement obligation in connection with the study. **Payments will be done in local currency as stated in Section 3.1 of the Agreement.**

No Double-Billing.

INSTITUTION/INVESTIGATOR shall not 'double-bill', i.e., it shall not seek, collect, or assist a study Participant in seeking or collecting, reimbursement from any health insurance plan for any payments or expenses made or covered by SPONSOR or its designee. These health insurance plans include governmental medical plans, government-provided health coverage any other third-party payer. INSTITUTION/INVESTIGATOR acknowledges that SPONSOR or its designee may agree to pay / reimburse certain costs associated with standard of care ('SOC') procedures, to the extent specifically detailed below, and the prohibition against 'double-billing' extends to any such SOC costs.

relación con la realización de este estudio. El PATROCINADOR no tiene otra obligación de pago/reembolso en relación con el estudio. **Los pagos se realizarán en moneda local como se establece en la Sección 3.1 del Acuerdo.**

No se permite la doble facturación. La INSTITUCIÓN/el INVESTIGADOR no harán "doble facturación", es decir, no buscarán, recolectarán o ayudarán a un Participante del estudio a buscar o recolectar, un reembolso de cualquier plan de seguros por ningún pago o gasto realizado o cubierto por el PATROCINADOR o su designado. Estos planes de seguro de salud incluyen planes médicos gubernamentales, cobertura en salud brindada por el gobierno cualquier otro pagador. La INSTITUCIÓN/el INVESTIGADOR reconocen que el PATROCINADOR o su designado podrían estar de acuerdo en pagar / reembolsar ciertos costos asociados con los procedimientos del estándar de atención ("norma de atención"), en la medida específicamente detallada a continuación, y la prohibición de "doble facturación" se extiende a cualquiera de esos costos por norma de atención.



MRC

i. Payment Schedule

Subject Care	
Subject Cost - 24 Weeks Treatment	\$89,617.00 MNX
Subjects Treated - 24 Weeks Treatment	2
Subject Cost - Open Label	\$42,836.00 MNX
Subjects Treated - Open Label	2
Subject Cost - Follow Up	\$7,253.00 MNX
Subjects Treated - Follow Up	2
Reimbursable Costs Subtotal	\$171,597 MNX
Grant Total (MXN)	\$451,009.00 MNX

i. Calendario de pagos

Atención del sujeto	
Costo del sujeto - Tratamiento de 24 semanas	\$89,617.00 MNX
Sujetos tratados: tratamiento de 24 semanas	2
Costo del sujeto: etiqueta abierta	\$42,836.00 MNX
Sujetos tratados: etiqueta abierta	2
Costo del sujeto: seguimiento	\$7,253.00 MNX
Sujetos tratados: seguimiento	2
Subtotal de costos reembolsables	\$171,597 MNX
Importe total (MXN)	\$451,009.00 MNX

24 Weeks Treatment	Cost
Initial Screening Visit	\$14,551.00 MNX
Day 01	\$12,784.00 MNX
Day 29	\$10,100.00 MNX
Day 57	\$8,054.00 MNX
Day 85	\$11,472.00 MNX
Day 113	\$10,100.00 MNX
Day 141	\$10,100.00 MNX
Day 169	\$12,456.00 MNX
Total	\$89,617.00 MNX

Tratamiento de 24 semanas	Visita	Costo
	Visita de selección inicial	\$14,551.00 MNX
	Día 01	\$12,784.00 MNX
	Día 29	\$10,100.00 MNX
	Día 57	\$8,054.00 MNX
	Día 85	\$11,472.00 MNX
	Día 113	\$10,100.00 MNX
	Día 141	\$10,100.00 MNX
	Día 169	\$12,456.00 MNX
	Total	\$89,617.00 MNX

MRS

MRB

Etiqueta abierta		Costo
Visita		
Día 169b		\$1,154.00 MNX
Día 197		\$8,209.00 MNX
Día 225		\$1,309.00 MNX
Día 253		\$9,581.00 MNX
Día 281		\$1,309.00 MNX
Día 309		\$8,209.00 MNX
Día 337		\$1,309.00 MNX
Día 365		\$11,756.00 MNX
Total		\$42,836.00 MNX

Open Label		Cost
Visit		
Day 169b		\$1,154.00 MNX
Day 197		\$8,209.00 MNX
Day 225		\$1,309.00 MNX
Day 253		\$9,581.00 MNX
Day 281		\$1,309.00 MNX
Day 309		\$8,209.00 MNX
Day 337		\$1,309.00 MNX
Day 365		\$11,756.00 MNX
Total		\$42,836.00 MNX

Seguimiento		Costo
Visita		
56 días después de la última dosis		\$3,627.00 MNX
112 días después de la última dosis		\$3,627.00 MNX
Total		\$7,253.00 MNX

Follow Up		Cost
Visit		
56 Days after last dose		\$3,627.00 MNX
112 Days after last dose		\$3,627.00 MNX
Total		\$7,253.00 MNX

Reimbursable Costs				
Item	Line Item Name	Cost per Unit	Units	Total Cost
1.	Screen Failure 100% of Total Subjects Enrolled (based on Screen Failure grid below)	\$14,551.00 MNX	4	\$58,204.00 MNX
2.	Scans: Chest X-ray (TB)*	\$1,247.00 MNX	1	\$1,247.00 MNX
3.	PFT's: Spirometry 126.00* DLCO (diffusing capacity) 131.00*	\$2,200.00 MNX	2	\$4,400.00 MNX
6.	High Resolution Computed Tomography (HRCT)*	\$10,849.00 MNX	1	\$10,849.00 MNX
7.	Muscle Biopsy SS	\$12,030.00 MNX	2	\$24,060.00 MNX
8.	MRI Thigh SS	\$22,938.00 MNX	3	\$68,814.00 MNX
9.	Unscheduled Visit*	\$2,725.00 MNX	1	\$2,725.00 MNX
10.	Serum Pregnancy Test (only done if positive urine) *	\$447.00 MNX	1	\$447.00 MNX
11.	TB Testing (Local)*	\$851.00 MNX	1	\$851.00 MNX
			Subtotal:	\$171,597 MNX

*units allocated are estimates only

Costos reembolsables				
Artículo	Nombre de artículo de línea	Costo por unidad	Unidades	Costo total
1.	Falla de selección 100 % del total de sujetos inscritos (con base en la tabla de fallas de selección a continuación)	\$14,551.00 MNX	4	\$58,204.00 MNX
2.	Escaneos: radiografía torácica (TB)*	\$1,247.00 MNX	1	\$1,247.00 MNX
3.	PFP: espirometría 126.00* DLCO (capacidad de difusión) 131.00*	\$2,200.00 MNX	2	\$4,400.00 MNX
6.	TC de alta resolución (HRCT)*	\$10,849.00 MNX	1	\$10,849.00 MNX
7.	SE de biopsia de músculo	\$12,030.00 MNX	2	\$24,060.00 MNX
8.	SE de RM del muslo	\$22,938.00 MNX	3	\$68,814.00 MNX
9.	Visita no programada*	\$2,725.00 MNX	1	\$2,725.00 MNX
10.	Prueba de embarazo en suero (solo se realiza si la orina es positiva) *	\$447.00 MNX	1	\$447.00 MNX
11.	Prueba de TB (Local)*	\$851.00 MNX	1	\$851.00 MNX
			Subtotal:	\$171,597 MNX

*las unidades asignadas son estimaciones solamente

MR6

II. Payments for Subject Visits

a. SPONSOR or its designee are is not obligated to pay for any additional Study subjects beyond the number specified in the Payment Schedule, unless SPONSOR provides prior written permission. The Payment Schedule will be adjusted to reflect any decrease or approved increase in the number of subjects enrolled. There is no recruitment cap established at the site level in terms of number of subjects recruited, however written permission must be obtained from Sponsor or its designee prior to enrolling additional Study Subjects beyond 2. Enrollment/recruitment will end once the Study's enrollment/recruitment goals have been achieved.

b. Payments for additional visits/cycles and additional Survival Follow up visits will be made according to the Payment Schedule, based on Sponsor's or its designee's receipt of completed eCRFs until the end of the study.


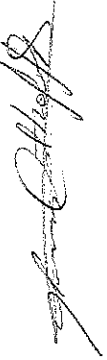

c. SPONSOR or its designee are obligated to pay for

II. Pagos por visitas de sujetos

a. El PATROCINADOR o su designado no están obligados a pagar por ningún Sujeto del estudio adicional que exceda el número especificado en el Calendario de pagos, a menos que el PATROCINADOR otorgue previo permiso por escrito. El Calendario de pagos se ajustará para reflejar cualquier disminución o aumento aprobado en el número de sujetos inscritos. No hay un tope de reclutamiento establecido a nivel de centro en términos de número de pacientes reclutados, sin embargo la autorización por escrito del Patrocinador o su designado debe obtenerse antes de inscribir a más de 2 Sujetos del estudio adicionales. La inscripción o el reclutamiento terminarán una vez que se hayan alcanzado los objetivos de inscripción o reclutamiento del Estudio.

b. Los pagos por visitas/ciclos adicionales y Visitas de seguimiento de supervivencia adicionales se realizarán conforme al Calendario de pagos, conforme a la recepción de los formularios de reporte de caso electrónicos (eCRF) completados por parte del Patrocinador o su designado al final del estudio.

c. El PATROCINADOR o su designado están obligados a

MRG




completed visits only. SPONSOR or its designee will have sole discretion to determine whether or not each visit is complete.

pagar visitas completadas solamente. El PATROCINADOR o su designado tendrán absoluta discreción para determinar si cada visita fue completada o no.

d. For subjects who discontinue from the Study, payments will be made according to the visit schedule based on SPONSOR's or its designee's receipt of completed eCRFs/CRFs.

d. En el caso de sujetos que interrumpen el Estudio, el pago se hará de acuerdo con el calendario de visitas según la recepción de los eCRF/formularios de reporte de caso (CRF) completados por parte del PATROCINADOR o su designado.

e. Payments for Study subject care will be made Quarterly for each subject visit based on SPONSOR's, or designee's receipt of completed Electronic Case Report Forms ("eCRFs"). Payments for Study subject care will be made within 90 days upon receipt of invoice for each subject visit on receipt of completed case report forms ("CRFs").

e. Los pagos por la atención del sujeto del Estudio pueden realizarse trimestralmente para cada visita del sujeto con base en la recepción de los formularios de reporte de caso electrónicos ("eCRF") completados por parte del PATROCINADOR o su designado. Los pagos por la atención del sujeto del Estudio se realizarán dentro de los 90 días a partir de la recepción de la factura de cada visita del sujeto al recibir los formularios de reporte de caso ("CRF") completados.

III. Screen Failure Payment

a. All Screen Failures will be paid at the same rate as the Screening visit amount per Screen Failure upon Sponsor's or its designees completed and submitted eCRFs. A Screen Failure is

III. Pagos por falla de selección

a. Todas las Fallas de selección se pagarán al mismo precio que la cantidad de visita de Selección por Falla de selección a la recepción de los eCRF completados y enviados por parte del

MR6



defined as any Subject who signs an Informed Consent Form and completes the screening procedures, but fails to meet the criteria for entry into the next phase of the Study, as set forth in the Protocol.

Patrocinador o sus designados. Una Falla de selección se define como cualquier Sujeto que firma una Forma de consentimiento informado y completa los procedimientos de selección, pero que no cumple con los criterios de ingreso a la fase siguiente del Estudio, según se establece en el Protocolo.

b. The maximum number of Screen Failures allowed is based on the following table:

b. La cantidad máxima de Fallas de selección permitidas se basa en la siguiente tabla:

Total No. of Subjects enrolled	Number of Screen Failures Paid
1 - 3 Subjects	2
4 - 5 Subjects	3
6 - 7 Subjects	4

Núm. total de sujetos inscritos	Cant. de fallas de selección pagadas
1 - 3 sujetos	2
4 - 5 sujetos	3
6 - 7 sujetos	4

IV. Final Payment

IV. Pago final

- a. Ten percent (10%) of the amount per visit stated in the payment schedule will be withheld from each payment and will be paid on resolution, in SPONSOR's or its designee's sole reasonable discretion, of all outstanding items as a final payment.
- b. The final payment will be generated on completion of the last patient last visit

- a. El diez por ciento (10 %) de la cantidad por visita establecida en el calendario de pago se aplazará en cada pago y se pagará a la resolución, a discreción exclusiva y razonable del PATROCINADOR o su designado, de todos los artículos pendientes como pago final.
- b. El pago final se generará al terminar la última visita del último paciente ("LPLV")

MRC

("LPLV") provided (1) all completed eCRFs/CRFs are received by SPONSOR; (2) unused clinical supplies have been returned to SPONSOR, or destroyed per SPONSOR's written instructions; (3) INSTITUTION has completed and submitted all required forms and logs reconciling receipt, dispensation, use and return of study drug; and (4) all data queries have been resolved to SPONSOR'S reasonable satisfaction.

considerando que (1) el PATROCINADOR reciba todos los eCRF/CRF completados; (2) los suministros clínicos no utilizados hayan sido devueltos al PATROCINADOR, o destruidos conforme a las instrucciones por escrito del PATROCINADOR; (3) la INSTITUCIÓN haya completado y enviado todas las formas y registros requeridos conciliando recibo, administración, uso y devolución del fármaco del estudio; y (4) todas las consultas de datos hayan sido resueltas a la satisfacción razonable del PATROCINADOR.

- c. Final financial reconciliation will occur within 90 days after completion of the study or within 90 days after termination of the study at INSTITUTION.
- d. Because final payment will automatically be generated by SPONSOR or its designee, INSTITUTION is not required to and should not send SPONSOR or its designee an invoice for final payment.

- c. La conciliación financiera final tendrá lugar en los 90 días después de la finalización del estudio o dentro de 90 días a partir de la terminación del estudio en la INSTITUCIÓN.
- d. Debido a que el PATROCINADOR o su designado generarán automáticamente el pago final, la INSTITUCIÓN no está obligada y no debe enviar una factura por el pago final al PATROCINADOR o su designado.

V. Study Drug(s)

- a. The following study drug(s) are drugs to be provided by or reimbursed by SPONSOR or its designee. SPONSOR or its

V. Fármaco(s) del estudio

- a. El (los) siguiente(s) fármaco(s) del estudio son fármacos que el PATROCINADOR o su

MAR 6




designee are not responsible to supply or reimburse the cost of any other participant medications.

- Abatacept SC 125 mg in 1 ml pre-filled syringes
- Placebo to match Abatacept SC in 1 ml pre-filled syringes

designado proporcionarán o reembolsarán. El PATROCINADOR o su designado no son responsables del suministro o reembolso del costo de cualquier otro medicamento de los participantes.

- Abatacept s.c. 125 mg en jeringas precargadas de 1 ml
- Placebo semejante a Abatacept s.c. en jeringas precargadas de 1 ml

VI. Payment and Submission of Invoices for Reimbursable Costs

a. Contingent upon the review and approval of SPONSOR or its designee's, **payments for reimbursable costs shall be generated within fifty (50) days of receipt of invoices.** SPONSOR or its designee are not obligated to pay for any reimbursable costs beyond those stated in the study budget, unless SPONSOR provides prior written permission.

i. Invoices should include the following information:

1. Invoice Number, Protocol Number,

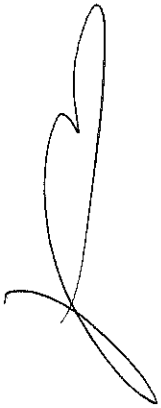
VI. Pago y envío de facturas por costos reembolsables

a. Supeditado a la revisión y aprobación por parte del PATROCINADOR o su designado, **los pagos por costos reembolsables deberán generarse dentro de cincuenta (50) días a partir de la recepción de las facturas.** El PATROCINADOR o su designado no están obligados a pagar los costos reembolsables que excedan a los establecidos en el presupuesto del estudio, a menos que el PATROCINADOR dé autorización previa por escrito.

i. Las facturas deben incluir la siguiente información:

1. Número de factura, número de protocolo,

MRG



Site Number,
Name of
INSTITUTION,
Name of
INVESTIGATOR,
Name and address
of Payee.

número de centro, nombre
de la INSTITUCIÓN,
nombre del
INVESTIGADOR, nombre y
dirección del beneficiario.

ii. All outstanding invoices must be received by SPONSOR or its designee no later than ninety (90) days after LPLV at INSTITUTION.

ii. El PATROCINADOR o su designado deberán recibir todas las facturas pendientes a más tardar en noventa (90) días después de la LPLV en la INSTITUCIÓN.

iii. To avoid delay in payment processing, all invoices must contain the following information:

iii. Para evitar retrasos en el procesamiento de los pagos, todas las facturas deberán incluir la siguiente información:

- ☐ Invoice Number
- ☐ Protocol Number (IM101-611)
- ☐ Site Number
- ☐ Institution Name
- ☐ Investigator Name
- ☐ Payee Name & Address

- ☐ Número de la factura
- ☐ Número de protocolo (IM101-611)
- ☐ Número de Centro
- ☐ Nombre de la institución
- ☐ Nombre del investigador
- ☐ Nombre y dirección del beneficiario

iv. All invoices must be submitted to ICON via email at
0078-1421-BMS@iconplc.com

iv. Todas las facturas deben enviarse a ICON por correo electrónico a
0078-1421-BMS@iconplc.com

v. Payments will be generated under the Agreement via bank transfer to the following Payee:

v. Los pagos se generarán conforme al Acuerdo por medio de transferencia bancaria al siguiente Beneficiario:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Av. Vasco de Quiroga No. 15

Av. Vasco de Quiroga No. 15

MR6



Colonia Belisario Domínguez
Sección XVI C.P. 14080
México Distrito Federal -
México
Tax ID#: **INC710101RH7**

Colonia Belisario Domínguez
Sección XVI C.P. 14080
México Distrito Federal -
México
N.º de identificación tributaria:
INC710101RH7

In the following limited circumstances Value Added Tax or an equivalent sales tax ("VAT") shall be added to any sums stated in Attachment C where VAT arises and ICON is legally accountable for the same, where the INSTITUTION has listed its/his/her VAT number below; and upon receipt of a valid VAT invoice. All other taxes are included in the sums stated in Attachment C

En las siguientes circunstancias especiales, se agregará el impuesto al valor agregado ("IVA"), o cualquier otro impuesto a las ventas equivalente, a cualquier suma establecida en el Anexo C donde surja la obligación del IVA y ICON sea legalmente responsable por lo mismo, en los casos en que la INSTITUCIÓN haya incluido su número de IVA a continuación, y tras la recepción de una factura con IVA válida. Todos los otros impuestos se incluyen en las sumas establecidas en el Anexo C.

vi. **Chest X-Ray**

1. Sites that have Participants requiring a Chest X-ray during the Screening phase of the study for confirmation of TB will be paid per scan, per Participant at the rate listed in the Payment Schedule.
2. Sponsor or its designee will not reimburse for prior scans being used for eligibility.

vi. **Radiografía torácica**

1. Los centros que tengan Participantes que requieran una radiografía torácica durante la fase de Selección del estudio para confirmación de TB recibirán pago por escaneo, por Participante conforme al precio que aparece en el Calendario de pagos.
2. El patrocinador o su designado no harán reembolsos por escaneos previos utilizados para elegibilidad.

vii. **TB Test**

1. If the Site has a TB Test done locally, instead of centrally, the site will be reimbursed the

vii. **Prueba de TB**

1. Si el Centro realiza una prueba de TB de manera local, en lugar de centralmente, el centro

amount listed in the Payment Schedule, upon receipt of a clear and itemized invoice.

recibirá un reembolso por la cantidad que aparece en el Calendario de pagos, a la recepción de una factura clara y desglosada.

viii. Serum Pregnancy Test

1. If the Site obtains a positive urine test, Site will be reimbursed for a serum test at the rate listed in the Payment Schedule grid, upon receipt of a clear and itemized invoice.

viii. Prueba de embarazo en suero

1. Si el Centro obtiene un análisis de orina positivo, el Centro recibirá un reembolso por la prueba en suero conforme al precio que aparece en la tabla del Calendario de pagos, a la recepción de una factura clara y desglosada.

ix. PFT's (Pulmonary Function Tests)

1. Sites that have Participants requiring PFT's due to ILD, at specified visits, per the protocol, sites will be paid, per PFT, per Participant at the rate listed in the Payment Schedule.

ix. PFP (Pruebas de función pulmonar)

1. Los centros que tengan Participantes que requieran PFP debido a EPI, en visitas específicas, conforme al protocolo, los centros recibirán un pago por PFP, por Participante, conforme al precio que aparece en el Calendario de pagos.

MRC

x. Muscle Biopsy Sub Study

1. Sites that have Subjects participating in the Muscle Biopsy Sub Study will be paid at the rate listed in the Payment Schedule. Payment will be paid upon receipt of an itemized invoice from the site.

x. Sub-estudio de biopsia de músculo

1. Los centros que tengan Sujetos que participen en el Sub-estudio de biopsia de músculo recibirán un pago conforme al precio que aparece en el Calendario de pagos. El pago se realizará al recibir una factura desglosada por parte del centro.

xi. MRI Thigh Sub Study

1. Sites that have Subjects

xi. Sub-estudio de RM de muslo

1. Los centros que tengan




participating in the MRI Thigh Sub Study will be paid at the rate listed in the Payment Schedule. Payment will be paid upon receipt of an itemized invoice from the site.

pacientes que participen en el sub-estudio de MRI de muslo recibirán un pago conforme al precio que aparece en el Calendario de pagos. El pago se realizará al recibir una factura desglosada por parte del centro.

xii. Unscheduled Safety Visits

1. Unscheduled safety visits arising as a result of Participant's participation in the study will be paid at the rate listed in the Payment Schedule.

xii. Visitas de seguridad no programadas

1. Las visitas de seguridad no programadas que surjan como resultado de la participación del Participante en el estudio se pagarán conforme al precio que aparece en el Calendario de pagos.




xiii. Additional Travel Reimbursement (For Long Distance Travel)

1. Only upon SPONSOR's prior written approval may the INSTITUTION screen Participants who require reimbursement of expenses for travel; provided such travel is over 150 miles (240 km) round-trip ("Long Distance Travel") and no other available study site is closer to the Participant's residence.
2. To the extent pre-approved in writing by SPONSOR, INSTITUTION may be reimbursed for Participant's reasonable and necessary expenses for Long Distance Travel directly related to the participation in the study (such as air transportation, additional meals and overnight lodging).

xiii. Reembolso adicional por viaje (para viaje de larga distancia)

1. Solo con la autorización previa por escrito del PATROCINADOR, la INSTITUCIÓN podrá seleccionar Participantes que requieran un reembolso por gastos de viaje; siempre y cuando dicho viaje sea un viaje redondo de más de 150 millas (240 km) ("Viaje de larga distancia") y no haya otro centro del estudio disponible más cercano a la residencia del Participante.
2. En la medida preaprobada por escrito por parte del PATROCINADOR, la INSTITUCIÓN podrá recibir un reembolso por los gastos razonables y necesarios del Participante por un Viaje de larga distancia relacionado con la participación en el estudio (como transporte aéreo, comidas

MR6



The reimbursement amount for gas (per mile/km) will be based on the current IRS' medical research rate.

adicionales y alojamiento). La cantidad de reembolso para gasolina (por milla o km) se basará en la tarifa de investigación médica actual de la IRS.

xiv. IRB Fees

1. Local IRB fees will be paid directly to the Local IRB by Sponsor or its designee. Local IRB costs will be reimbursed upon Sponsor's or its designee's receipt of IRB approval and clear and itemized invoice(s). The reimbursable IRB costs are inclusive of the following: Initial approval, annual re-approvals, amendments, consent form submission and review of any advertising material if applicable

xiv. Honorarios del CRI

1. El Patrocinador o su designado pagarán directamente los honorarios del CRI local. Los costos del CRI local serán reembolsados cuando el Patrocinador o su designado reciban la aprobación del CRI y la(s) factura(s) clara(s) y detallada(s) correspondiente(s). Los costos reembolsables del CRI incluyen los siguientes: Aprobación inicial, reaprobaciones anuales, enmiendas, envío de la forma de consentimiento y revisión de cualquier material publicitario, si corresponde.

xv. Recruitment Activities

- a. INSTITUTION must complete and submit a Financial Recruitment Support Form to ICON, for pre-approval of the total requested amount associated with the recruitment and retention of Participants for this Protocol, which includes but is not limited to: advertising, pre-screening activities, screening/health fairs, seminars, etc. The approved amount will be reimbursed upon SPONSOR's or its designee receipt of a clear and itemized invoice from INSTITUTION/INVESTIGATOR. IRB approval, where

xv. Actividades de reclutamiento

- a. La INSTITUCIÓN debe completar y enviar una Forma de asistencia financiera para el reclutamiento a ICON, para la aprobación previa de la suma total solicitada relacionada con el reclutamiento y la retención de los Participantes para este Protocolo, que incluye, entre otros, publicidad, actividades previas a la selección, ferias médicas/de selección, seminarios, etc. La cantidad aprobada será reintegrada cuando el PATROCINADOR o su

MR6




applicable, must be obtained by INSTITUTION prior to implementation of any recruitment and retention activity, **and a copy** must be attached (if applicable) to the Invoice for payment processing.

designado reciban una factura clara y desglosada de parte de la INSTITUCIÓN/del INVESTIGADOR. La INSTITUCIÓN debe obtener la aprobación del CRI, cuando corresponda, antes de la implementación de cualquier actividad de reclutamiento y retención, y debe adjuntarse **una copia** (si corresponde) a la Factura para el procesamiento del pago.

b. Only invoices related to Patient Recruitment and Retention Activities (including advertising) must be submitted to ICON via Email at: **0078-1421-Invoices@iconplc.com**.

b. Solo las facturas relacionadas con las Actividades de reclutamiento y retención de los pacientes (incluida la publicidad) deben enviarse a ICON por correo electrónico a: **0078-1421-Invoices@iconplc.com**.

c. Invoices submitted to the above name & address that are NOT related to Patient Recruitment and Retention Activities will not be processed for payment and will need to be resubmitted to the above Email address.

c. Las facturas enviadas al nombre y la dirección anteriores que NO estén relacionadas con las Actividades de reclutamiento y retención de los pacientes no serán procesadas para el pago y deberán reenviarse a la dirección de correo electrónico anterior.

VII. Additional Terms and Conditions:

VII. Términos y condiciones adicionales:

a. Enrollment/Recruitment will end once this Study's Enrollment/Recruitment goals have been achieved. If the Study is prematurely terminated, the total payment

a. La inscripción o el reclutamiento terminarán una vez que se hayan alcanzado los objetivos de inscripción o reclutamiento del Estudio. Si el Estudio se interrumpe de

MR6



hereunder will be made only for those enrolled/recruited/randomized and evaluable Subjects who were enrolled/recruited/randomized in accordance with the above fee schedule for Study visits completed at the time of the termination notice and upon receipt of completed eCRFs by Sponsor or its designee. Payee agrees to refund any excess amount previously paid, and Sponsor or its designee agrees to pay any amount owed based on the receipt of acceptable eCRFs by Sponsor or its designee along with the resolution of all queries/questions relating to the Study.

- b. No additional funding requests will be considered without the prior written consent of Sponsor or its designee.

manera prematura, el pago total establecido a continuación se realizará solo por los Sujetos inscritos, reclutados o aleatorizados y evaluables que fueron inscritos, reclutados o aleatorizados de acuerdo con el Calendario de pagos anterior, para las visitas del Estudio completadas al momento del aviso de interrupción y una vez que el Patrocinador o su designado reciba los eCRF completados. El beneficiario acepta devolver cualquier cantidad excedente que se le haya pagado previamente, y el Patrocinador o su designado acepten pagar cualquier cantidad que adeuden previa recepción de los eCRF aceptables por parte del Patrocinador o su designado, y de la resolución de todas las consultas o preguntas relacionadas con el Estudio.

- b. No se considerará otra solicitud de fondos sin el consentimiento previo por escrito del Patrocinador o su designado.

HR6



ATTACHMENT D

ANEXO D

SPONSOR-PROVIDED EQUIPMENT

EQUIPO PROVISTO POR EL PATROCINADOR

Any equipment that ICON, on behalf of SPONSOR, agrees (in SPONSOR's sole discretion) to provide INSTITUTION for use in the Study, if any, must be specified in Attachment D – SPONSOR-Provided Equipment (collectively, the "Equipment"). This Equipment may be provided directly or indirectly, for example, through a vendor. INSTITUTION shall be responsible for loss or damage and reasonable maintenance of such Equipment while in its possession, care or otherwise under its control. INSTITUTION shall use the Equipment solely in connection with the Study and for no other purpose whatsoever. Unless either ICON or SPONSOR requests otherwise in writing, INSTITUTION shall promptly return Equipment to either ICON or SPONSOR or their designees at the conclusion of the Study.

Todo equipo que ICON, en nombre del PATROCINADOR, se comprometa (a exclusivo criterio del PATROCINADOR) a proporcionar a la INSTITUCIÓN para usar en el Estudio, si hubiere alguno, debe especificarse en el Anexo D: Equipo provisto por el PATROCINADOR (conjuntamente, el "Equipo"). Este Equipo puede ser proporcionado directa o indirectamente, por ejemplo, por medio de un distribuidor. La INSTITUCIÓN será responsable de la pérdida o del daño y del mantenimiento razonable de dicho Equipo mientras lo tenga en su poder, o bajo su cuidado o control. La INSTITUCIÓN deberá usar el Equipo únicamente en relación con el Estudio y para ningún otro propósito. A menos que ICON o el PATROCINADOR soliciten lo contrario por escrito, la INSTITUCIÓN deberá devolver inmediatamente el Equipo a ICON o al PATROCINADOR, o sus designados al finalizar el Estudio.

SPONSOR shall, in its sole discretion and reasonable expense, provide the Equipment specified below for use by INSTITUTION solely in the conduct or reporting of the Study:

El PATROCINADOR deberá, a su entera discreción y gasto razonable, proporcionar el Equipo especificado a continuación para su uso por parte de la INSTITUCIÓN únicamente para la realización o reporte del Estudio:

MR6

- | <u>Name</u> | <u>Model/Serial No.</u> |
|--|-------------------------|
| • Actigraphy Device and accessories (wristband, pedometer, plastic belt clip, elastic waist belt, docking station for charging pedometer, silicon watch band and wall plug with country-specific wall adapter) | |
| • HP ElitePad 1000 G2 – Device (tablet) and accessories (charging cord) | |

- | <u>Nombre</u> | <u>Modelo/N.º de serie</u> |
|---|----------------------------|
| • Dispositivo y accesorios de actigrafía (brazalete, podómetro, broche de cinturón de plástico, cinturón elástico, estación base para carga de podómetro, correa de reloj de silicona y enchufe de pared con adaptador específico para el país) | |
| • HP ElitePad 1000 G2 – Dispositivo (tableta) y accesorios (cable cargador) | |

Anexo E/Annex E
Autorización de los Comités Pertinentes/ Authorization by the Relevant
Committees



INSTITUTO NACIONAL DE
 CIENCIAS MÉDICAS
 Y NUTRICIÓN
 SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 12 DE MARZO DE 2018

No. OFICIO MCONTROL- 0317/2018

REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DR. FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALICO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGIA Y REUMATOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, SALVADOR ZUBIRÁN
VASCO DE QUIROGA #15, COL. SECCIÓN XVI, CP 14080, DEL. TLALPAN, CDMX
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

Estimado Dr. Merayo Chalico:

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

NÚMERO DE PROTOCOLO: IM101611
"ENSAYO CLÍNICO DE FASE 3, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE ABATACEPT S.C. CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR SOLO, PARA MEJORAR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN ADULTOS CON MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA (MII) ACTIVA"
REF. 2423

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:

DOCUMENTO	VERSION Y FECHA
Protocolo Clínico IM101-611 en español e inglés	Carta administrativa 01 Enmienda N.º 02 Fecha 10-Mar-2017
Carta administrativa	V01 Fecha 26Ene2017
Enmienda al protocolo IM101611 en español e inglés	V02 Fecha 10Mar2017

Avenida Vasco de
 Quiroga No. 15
 Colonia Beñicarte
 Domínguez Sección XVI
 Delegación Tlalpan
 Código Postal 14080
 México, Distrito Federal
 Tel. (52) 54870900
 www.incmn.mx

Handwritten signatures and initials on the right margin, including 'MRG' and a large signature.



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Manual del Investigador. Abatacept. BMS-188667 en español e inglés	V20 Fecha 16Dic2016
Errata para Abatacept (BMS188667) Manual del Investigador (Versión N°20 con fecha 16-Dic-2016) en español e inglés	V01 Fecha 08Feb2017
Adenda No. 2 del Manual del Investigador V20 Abatacept. BMS-188667 en español e inglés	11-Apr-2017
Hoja de Información para el participante y formulario de consentimiento Informado.	IM101611 Main PIS-JCF Master_V3_(22Mar2017)_ Mexico_V3.0_31Mar2017
Hoja de información para el participante y forma de consentimiento informado para el subestudio opcional de análisis del ADN (Genotipificación)	IM101-611 Subestudio opcional de ADN HIP-FCI maestra_V1_(31Ene2017)_ Mexico_V1.0_01Mar2017
Tarjeta de Advertencia para el sujeto	Versión 02, Febrero 2017
Tarjeta de diario del medicamento del estudio en español e inglés	Versión 01, fecha: Noviembre 2016
Cuestionario abreviado 8a. PROMIS Item Bank v1.0 -Fatigue- Short Form 8a	Versión 01
Health Assessment Questionnaire (HAQ)	Versión 01, fecha: Febrero 2001
Evaluación global de la actividad por parte del paciente según IMACS	Versión: 02Mar2017
SF-36v2 Health Survory Single-Item Presentation Text Standard, México	Versión 02; Fecha 04Nov2016

MAR6

Avenida Vasco de
Quiroga No. 15
Colonia Belisario
Domínguez Sección XVI
Delegación Platón
Código Postal 06000
México, Distrito Federal
Tel. (52) 5-1270960
www.incmnsz.mx



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Manejo y almacenamiento de la Jeringa Prellenada de Abatacept	Versión: 01 de noviembre de 2016
Instrucciones de uso (inyección de abatacept/placebo) Jeringa prellenada con protector de aguja UltraSafe Passive	Versión 4, noviembre de 2016
Descripción e ilustraciones de los Insumos de abatacept (Recipiente para Objetos punzo cortantes Kendall 1QT; Bolsa refrigerante extra-grande sin logotipo; Compresa de hidroesferas de gel y Bolsa de Lona)	NA
Monitorización de la actividad. Guía para el sujeto en español.	Revisión A, 29Mar2017
Materiales adicionales para pacientes (Almohada, Paquetes de toallitas húmedas anti-bacteriales, cobija de viaje; banditas adhesivas redondas y compresa frio-caliente)	NA
Índice del área con enfermedad cutánea dermatomiositis y de gravedad (CDASI)	Versión 02
Guía de obtención de MRI de los sujetos para Bristol Myers Squibb IM101611 (VS 13302)	Versión 02, 29Mar2017
BMS IM101611 Manual principal de obtención de imágenes diagnósticas del centro (MPI-EC) MedQIA Servicios de Imagenología	31Ene2017
Generalidades: suministro clínico lista de empaque, transferencia y devolución	Versión 1, 10Feb2017
Fármaco del estudio IM101-611 Abatacept subcutáneo doble ciego y abierto	30Mar2017

Avenida Vasco de
Quiroga No. 15
Colonia Belisario
Domínguez Sección XVI
Delegación Iztapalapa
Código Postal 06030
México, Distrito Federal
Tel: (+52) 55 564370000
www.incmn.mx

MAR6

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Forma IMACS 07A: Herramienta de evaluación de la actividad de la enfermedad Miositis (MDAAT), 2005; Versión 2015 en español (documento para el investigador no para el paciente)	Version 2, 2005
IMACS Form 07a: Myositis Disease Activity Assessment Tool en inglés (Documento para el investigador no para el paciente)	Version 2, 2005
Herramienta de evaluación de la actividad de la enfermedad Miositis; 2005; versión 2 actualizada en 2015 en español (Documento para el investigador no para el paciente)	2005 Versión 2 updated 2015
IMACS Form 07a: Myositis Disease Activity Assessment Tool, 2005 version 2 updated 2015 en inglés (Documento para el investigador no para el paciente)	2005 Versión 2 updated 2015
Glossary for the Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT) inglés y español (Documento para el investigador no para el paciente)	Fecha: 10Aug2015
IMACS FROM 08: Myositis Damage Index (MDI) en inglés y español (Documento para el investigador no para el paciente)	2001
Manual Muscle Testing Procedures en inglés y español (Documento para el investigador no para el paciente)	NA
Myositis Functional Index 2 (FI-2) inglés y español	Version 01, Fecha +10Aug2016
Justificación de Placebo	30Ene2017
IM101-611_Agenda de consultas del estudio clínico	V2_IM101-611_172006904-MEX 06/2017 (9274)

MR6

Avenida Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Belizario
Dominguez Sección XVI
Delegación Iztapalapa
Código Postal 14030
México, Distrito Federal
Tel. (52) 54379900
www.incmnsz.mx



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

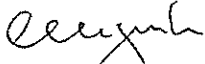
IM101-611_Folleto de estudio_V1_sobre información sobre qué es lo que se debe saber cuándo considere participar en un estudio clínico	172006903-MEX-05/2017 (9271)
IM101-611_Folleto genérico sobre estudio clínico_V4_IM101-611 para personas con miositis	172006120-MEX 04/2017 (8468)
IM101-611_Volante_información sobre estudio clínico_V2_IM101-611_¿Tiene síntomas de miositis?	172008772-MEX 05/2017 (9272)
IM101-611_Poster_información sobre estudio clínico_V2_IM101-611_¿Tiene síntomas de miositis?	172008773-MEX 05/2017 (9273)


La vigencia de la aprobación termina el día 12 de marzo de 2019. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Por favor cuando termine el protocolo deberá enviar carta de aviso de cierre o terminación.

Sin más por el momento quedamos de Usted.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación.
CAAS/AGF/MRG

Avenida Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Belisario Domínguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel. (52)54870900
www.incmnsz.mx

MRG

Anexo F/Annex F
Consentimiento Informado/ Informed Consent Form



INSTITUTO NACIONAL DE
 CIENCIAS MÉDICAS
 Y NUTRICIÓN
 SALVADOR ZUBIRÁN

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE Y FORMULARIO DE
 CONSENTIMIENTO INFORMADO

INS. NACIONAL DE CIENCIAS
 MÉDICAS Y NUTRICIÓN
 "SALVADOR ZUBIRÁN"
 12 MAR 2018
 COMITÉ DE ÉTICA
 EN INVESTIGACIÓN

Número de protocolo:	IM101611
Número del centro (si corresponde):	0068
Título del ensayo:	Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept s.c. con el tratamiento estándar, comparado con el tratamiento estándar solo, para mejorar la actividad de la enfermedad en adultos con miopatía inflamatoria idiopática (MI) activa
Idioma:	Español

MRC

Identificación del médico del ensayo

Investigador principal: (Médico del ensayo): Dr. Francisco Javier Merayo Chalico

Nombre y dirección del centro del ensayo: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán. Departamento de Inmunología y Reumatología.

Teléfono u otra información de contacto: 5487-0900 Ext. 2602

Número de teléfono las 24 horas: 044 55 8581 6062

Nombre del Comité de Investigación de Ética y Comité de Investigación: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, "Salvador Zubirán".

Dirección del Comité de Ética y Comité de Investigación: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI. C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

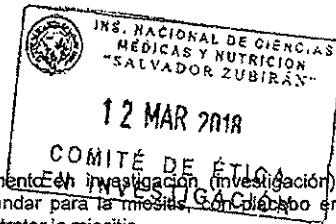
Teléfono del Comité: 5487-0900, ext. 6101

Nombre de la persona de contacto: Comité de Ética en Investigación: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité de Ética en Investigación

1. Participación


Se le está considerando para participar en un ensayo de investigación porque tiene Miopatía inflamatoria idiopática (MI), también conocida como miositis. Su elegibilidad para participar en este ensayo se decidirá en función de los procedimientos de selección descritos más adelante y de otros criterios de elegibilidad. Solamente usted decidirá si desea participar o no. Antes de que pueda participar en este ensayo, es importante que comprenda lo que implica. Lea detenidamente esta información y haga todas las preguntas que tenga. Hable sobre su participación con sus amigos y familiares y con su médico personal si lo desea. Puede tomarse todo el tiempo que desee para tomar esta decisión. Un Comité de Ética Institucional y un Comité de Investigación (grupo de profesionales que pertenecen a una institución donde se lleva a cabo la investigación para la salud u otros sectores responsables de la revisión, la aprobación y el control de los proyectos de investigación) han revisado los objetivos y la realización propuesta de este ensayo y han formulado una opinión favorable del mismo.

Avenida Vasco de Quiroga No. 15
 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI
 Delegación Tlalpan
 Código Postal 14080
 México, Distrito Federal
 Tel. (52) 5 54 87 09 00 Main PIS-ICF Master_V3_(22Mar2017)_México_V3.0_31Mar2017 Sitio Dr. Merayo (Administrative
 www.incmn.org.mx



2. Propósito del ensayo

El objetivo de este ensayo es comparar los efectos del medicamento en investigación (investigación), abatacept, al administrarse en combinación con el tratamiento estándar para la miositis, con el placebo en combinación con el tratamiento estándar, para ver cuál es mejor para tratar la miositis.

 Un placebo es un "tratamiento ficticio" que se parece al medicamento en investigación, pero no contiene ningún fármaco activo. Los investigadores usan un placebo para averiguar si el medicamento en investigación funciona mejor o si es más seguro que no tomar nada en absoluto.

La miositis es un grupo de varias enfermedades autoinmunes que afectan principalmente a los músculos esqueléticos y pueden dar lugar a síntomas tales como debilidad muscular y disminución de la resistencia muscular. Los pacientes con miositis también pueden tener inflamación en otros órganos tales como la piel (erupciones cutáneas), articulaciones, pulmones, estómago o intestinos o en el corazón o vasos sanguíneos.

Abatacept, el medicamento en investigación en este ensayo, bloquea una proteína que ayuda a activar plenamente el sistema inmunológico y ha ayudado a los pacientes con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Este ensayo investigará si el abatacept puede reducir los síntomas relacionados con la miositis.

Abatacept está aprobado para el uso por la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) la autoridad sanitaria que da la aprobación para los nuevos medicamentos para ser recetados en México. Abatacept es un medicamento en investigación en este ensayo porque no ha sido aprobado para tratar la miositis.

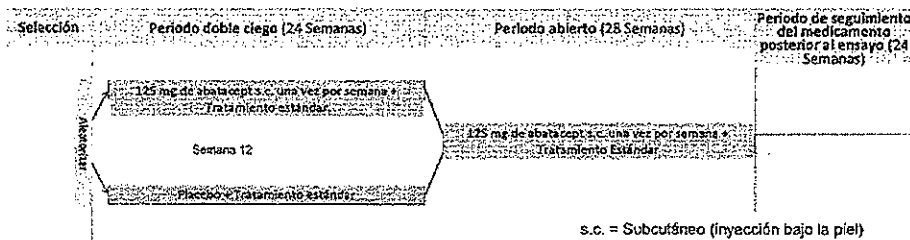
En este documento, el término "medicamento del ensayo" se usará para significar tanto el medicamento en investigación como el placebo.

3. Cantidad aproximada de participantes y duración prevista de su participación en el ensayo

Se espera que en este ensayo participen alrededor de 150 participantes, con aproximadamente <25> de ellos en México. Si se inscribe, se espera que la duración total de su participación sea de alrededor de 76 semanas (un año y seis meses) y usted deberá visitar el centro de investigación aproximadamente 14 veces. (Como se describe a continuación en "Seguimiento" en la Sección 5, también podría ser necesario recabar información adicional más adelante, para seguir evaluando la seguridad o la eficacia del medicamento).

4. Tratamientos del ensayo

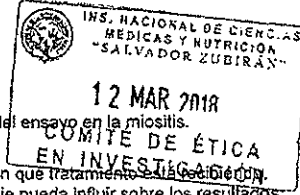
Este ensayo tiene cuatro (4) periodos llamados: Periodo de selección, periodo de tratamiento doble ciego, periodo de tratamiento abierto y periodo de seguimiento posterior al ensayo.



Periodo de selección

El ensayo comenzará con un Periodo de selección en el que se realizarán distintos procedimientos y evaluaciones para ver si usted reúne los requisitos para participar en el ensayo. El Periodo de selección será de hasta cuatro semanas, pero se puede extender si es necesario.

MIRG



Periodo de tratamiento doble ciego

El propósito del Periodo doble ciego es determinar el efecto del fármaco del ensayo en la miositis.



Doble ciego significa que ni usted ni su médico del ensayo sabrán qué tratamiento se le está dando, excepto en una emergencia. Esto se hace para asegurar que nadie pueda influir sobre los resultados del ensayo. Ni usted ni el médico del ensayo pueden elegir en qué grupo estará.

Si acepta participar en este ensayo, continuará con su tratamiento estándar actual para la miositis. Se le asignará a uno de los grupos de tratamiento mostrados a continuación y recibirá el medicamento del ensayo (abatacept o placebo) además de su tratamiento actual. El medicamento del ensayo que recibe se determinará aleatoriamente (por casualidad, como cuando lanza una moneda al aire) y será proporcionado por el patrocinador del ensayo sin costo alguno:

- Grupo A: 50 % (1 de 2) oportunidades de recibir abatacept, 125 mg una vez por semana en la forma de una inyección bajo la piel
- Grupo B: 50 % (1 de 2) oportunidades de recibir placebo, una vez por semana en la forma de una inyección bajo la piel

El Periodo de tratamiento doble ciego dura 24 semanas (aproximadamente 6 meses). Durante este tiempo, tendrá visitas de ensayo con su médico del ensayo cada 4 semanas.

Periodo de tratamiento abierto

Si completa el Periodo de tratamiento doble ciego, entrará al Periodo de tratamiento abierto. En este periodo, no hay tratamiento con placebo.



Abierto significa que todos (el doctor del ensayo, el patrocinador y el participante del ensayo) saben qué fármaco del ensayo está recibiendo.

En este ensayo, durante este periodo, todos los participantes recibirán el medicamento en investigación activo (abatacept), 125 mg una vez por semana, en la forma de una inyección bajo la piel.

El Periodo de tratamiento abierto dura 28 semanas (aproximadamente 7 meses). Durante este tiempo, tendrá visitas del ensayo con su médico del ensayo cada 8 semanas, con "visitas" de llamada telefónicas entre las visitas al consultorio.

Periodo de seguimiento

El "Periodo de seguimiento posterior al tratamiento" ocurre después de suspender el tratamiento del fármaco del ensayo por cualquier motivo. Esto puede ser al final del ensayo, pero puede haber otras razones por las que no pueda completar el ensayo o que se tenga que interrumpir el tratamiento del ensayo

Durante este periodo no recibirá ningún medicamento del ensayo, pero regresará al centro de investigación aproximadamente 2 veces para análisis de sangre y cualquier cambio en su salud o medicamentos desde la última visita para ayudar a estudiar la seguridad y la eficacia de los fármacos utilizados durante el ensayo.

Se completa el tratamiento después del ensayo

Si completa el ensayo y su médico del ensayo ha determinado que se ha beneficiado del fármaco del ensayo, puede ser elegible para seguir recibiendo el fármaco del ensayo. Con el fin de que siga recibiendo el medicamento del ensayo, es posible que tenga que inscribirse en otro ensayo, permanecer en el ensayo actual (a través de una extensión del ensayo) o inscribirse en un programa que no es parte de un ensayo clínico.

Sin embargo, no continuará recibiendo el fármaco del ensayo en ninguna de las siguientes circunstancias

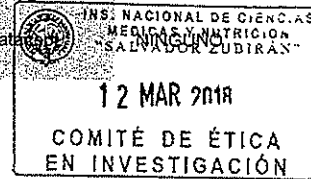
- El ensayo se detiene debido a cuestiones de seguridad.
- Usted tuvo efectos secundarios serios y/o su médico del ensayo siente que continuar con el tratamiento no es lo mejor para usted.
- El patrocinador (la empresa) decide interrumpir el desarrollo del fármaco del ensayo por cualquier razón.
- Puede recibir el fármaco a través de un seguro de salud o un programa patrocinado por el gobierno.

Su médico le recetará otros medicamentos disponibles para tratar su enfermedad si ocurre cualquiera de las situaciones anteriores.

Los periodos del ensayo se resumen en la siguiente tabla:

MRG

	Periodo de selección	Periodo de tratamiento doble ciego	Periodo de tratamiento abierto	Periodo de seguimiento
Duración	hasta 28 días	169 días (24 semanas)	196 días (28 semanas)	168 días (24 semanas)
Número de visitas	1 a 2 visitas al consultorio/a la clínica	7 visitas en el consultorio/la clínica (mensual)	4 visitas en el consultorio/la clínica (una vez cada dos meses) 3 visitas telefónicas	2 o 3 visitas
Medicamento(s) en investigación	NINGUNO	Abatacept o placebo	Abatacept	



5. Procedimientos del ensayo

Periodo de selección

Si usted decide participar en este ensayo, debe proporcionar el consentimiento informado mediante la firma del formulario del consentimiento, se le realizarán los procedimientos de selección que se describen a continuación para ver si reúne los requisitos para participar en este ensayo. Podría ser necesario que asista a varias visitas al centro de investigación para repetir algunas pruebas. Cada visita durará aproximadamente 60 a 90 minutos.

- Se registrará información personal sobre usted, por ejemplo su fecha de nacimiento, edad, género y raza. (Información relacionada a sus antecedentes médicos e historia de medicamentos se obtendrá a través de una entrevista).
- Una revisión de su historia clínica y su salud actual. El médico del ensayo puede solicitar revisar los registros médicos de los cuidadores anteriores para obtener síntomas o evaluaciones de relevancia para el ensayo.
- Una revisión de sus medicamentos (que incluye medicamentos recetados y de venta libre, suplementos a base de hierbas y vitaminas).
- Un examen físico.
- Medición de su estatura, peso y signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura).
- Una radiografía torácica, a menos que usted tenga una de los últimos 6 meses y la documentación esté disponible.
- Recolección de una muestra de sangre o de orina para una prueba de embarazo para las mujeres que pueden quedar embarazadas. Los resultados de la prueba de embarazo deben ser negativos para que pueda participar en el ensayo.
- Se le pedirá que dé una muestra de orina para verificar su salud general.
- Prueba de detección de tuberculosis (TB), a menos que se le haya realizado dentro de 4 semanas y la documentación esté disponible. Esto se llevará a cabo en una de dos maneras:
 - o Una prueba cutánea de "derivado proteico purificado" (purified protein derivative, PPD). (Se inyectará una forma inactiva de TB bajo su piel y puede desarrollar una zona de piel engrosada/elevada que su médico del ensayo examinará 2 a 3 días después.)
- Una prueba de sangre para determinar si se ha expuesto a la TB.
- También se le extraerán muestras de sangre para medir lo siguiente:
 - o Recolección de muestras de sangre para pruebas de laboratorio de rutina, que incluye las pruebas de detección de hepatitis B y C, y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

- Evaluaciones de la actividad de su enfermedad

El médico del ensayo evaluará su función, resistencia y fuerza muscular haciéndole preguntas estandarizadas y pidiéndole que realice ciertos movimientos o repeticiones de un movimiento. El médico del ensayo también le hará preguntas para evaluar si tiene algún signo o síntoma de la miositis que afecte otros órganos que no sean los músculos. Él/ella buscará las zonas afectadas de

MR6

su piel si corresponde y se le pedirá que responda cuestionarios sobre cómo se siente, sus síntomas, cómo la miositis afecta sus actividades diarias y si lo incapacita tanto que necesita la ayuda de otra persona o un auxiliar para realizar sus actividades habituales.

- Subestudio de resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI) de los muslos: Usted puede elegir participar en un sub-estudio de MRI. La MRI utiliza un campo magnético poderoso para producir imágenes detalladas del interior de su cuerpo que pueden mostrar los efectos de la miositis en el músculo del muslo. Como parte de este subestudio se realizará una MRI de sus muslos antes de la primera dosis del medicamento del ensayo. Después del Día 169 del Día 365 de la visita del ensayo. Debido al posicionamiento requerido en la máquina de MRI, ambos muslos serán incluidos en la imagen.

12 MAR 2018
 COMITÉ DE MÉDICOS
 En días hábiles de 9 a 5 p.m.

Para tener una comparación justa de las imágenes, estas se enviarán para que los médicos de una empresa central de imagenología médica que no están involucrados en el ensayo las revisen. VirtualScopic, 500 Linden Oaks, Segundo piso, Rochester, NY 14625, EE.UU. Las imágenes se almacenarán en la base de datos de la empresa de imagenología central durante el ensayo. Cuando el ensayo se termine, los datos de las imágenes y los registros del ensayo se transferirán al patrocinador del estudio Bristol-Myers Squibb (BMS) y se almacenarán en un archivo de seguridad con otra información del ensayo. Los resultados de la resonancia magnética no se le proporcionarán rutinariamente a usted o a su médico como parte del estudio. Se espera que aproximadamente 80 pacientes participen en este subestudio.



Debido al fuerte campo magnético utilizado durante el examen, ciertas afecciones pueden impedir que se le realice un procedimiento de MRI. Si usted tiene una de estas afecciones, es posible que no pueda someterse a una MRI. Al final de este documento, marque la casilla de su elección y coloque sus iniciales donde se indica, para confirmar si decide participar o no en el estudio de MRI

Subestudio de la biopsia del músculo

Usted puede <también (si el estudio de MRI está incluido)> elegir participar en un subestudio de biopsia muscular. Una biopsia es una pequeña muestra de tejido recolectada utilizando una aguja o mediante un pequeño corte en la piel. Después que se haya obtenido el tejido muscular, el pequeño corte se puede coser para cerrarlo. Antes de su primer tratamiento con el fármaco del ensayo se obtendrá una biopsia, y se obtendrá de nuevo el Día 169.

Esta muestra de la biopsia se examinará bajo el microscopio para buscar cambios debidos a miositis. También se la analizará usando varias técnicas para determinar los diferentes tipos de células, ARN, tejido y proteínas celulares y otras características relacionadas con la miositis que están presentes. Los resultados de la biopsia no se proporcionarán rutinariamente a usted o a su médico como parte del estudio. Se espera que unos 40 pacientes participen en este subestudio.



El ARN es un compuesto en sus células involucrado en la forma en que funcionan sus genes (ADN). El ARN puede leer las instrucciones del ADN y está implicado en el proceso de formación de proteínas.

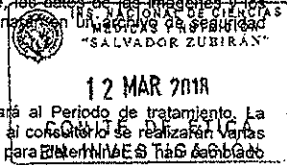
Al final de este documento, marque la casilla de su elección y coloque sus iniciales donde se indica, para confirmar si opta por participar en el Sub-estudio de Biopsia Muscular o no.

- Pruebas de pulmones: si usted tiene o desarrolla miositis con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o síndrome anti-sintetasa se vigilará su función pulmonar como sigue.
 - o Pruebas de función pulmonar - Esto incluye la espirometría (una máquina que puede medir el volumen de aire que puede exhalar) y una prueba para determinar cuánto oxígeno viaja desde los pulmones hasta la circulación sanguínea durante una sola respiración.
 - o Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR): una TCAR es una técnica de imagenología que utiliza rayos X para generar imágenes del interior del cuerpo. Se utilizará para mostrar de qué manera está afectando el fármaco del ensayo a su enfermedad.

Las imágenes y las pruebas de función pulmonar se leerán y revisarán localmente para la toma de decisiones clínicas por parte de su médico y se almacenarán con su historia clínica. Para tener una comparación justa de las imágenes, se enviarán para que los médicos en una empresa central de imagenología médica que no están involucrados en otras partes del ensayo las revisen. MedQIA, 924 Westwood Blvd., Ste., 660, Los Angeles, CA 90024.

MR6

EE. UU. Las imágenes se almacenarán en la base de datos de la empresa de imagenología central durante el ensayo. Cuando el ensayo se termine, los datos de las imágenes y los registros del ensayo se transferirán a BMS y se almacenarán en una base de datos con otra información del ensayo.




Periodo de tratamiento doble ciego y Periodo de tratamiento abierto


Si usted cumple todos los criterios para participar en el ensayo, entrará al Periodo de tratamiento. La duración de cada visita será aproximadamente de 3 horas. En las visitas al consultorio se realizarán varias pruebas para evaluar su debilidad y otras características de la miositis para ~~terminar~~ **has cambiado** desde que empezó a participar en el ensayo.

Durante el Periodo de tratamiento doble ciego recibirá su primera dosis del medicamento del ensayo (ya sea abatacept o placebo), inyectada subcutáneamente (debajo de la piel, no en el músculo) en el centro del ensayo. Usted o su cuidador le administrarán las inyecciones futuras cada semana. En su primera visita, el personal del centro del ensayo (o su cuidador) le mostrará cómo administrar la inyección. También recibirá la guía y las instrucciones escritas con respecto a cómo autoadministrarse el fármaco del ensayo.

Se le dará un suministro de 4 semanas del medicamento de ensayo para llevar a casa en cada visita. Se le pedirá que registre la fecha, la hora y el lugar de cada inyección en una tarjeta de diario entre las visitas. Es necesario que devuelva las jeringas usadas, la tarjeta del diario y cualquier jeringa sin usar en cada visita. En las visitas al consultorio, usted o su cuidador le mostrará a un integrante del personal del ensayo cómo se inyecta el medicamento del ensayo.


 Incluso si interrumpe el tratamiento con el medicamento del ensayo durante el Periodo de tratamiento doble ciego, se le pedirá que complete una visita de "terminación anticipada" y visitas de seguimiento durante 24 semanas para realizar evaluaciones de seguridad y de laboratorio. También se le pedirá que complete la visita del Día 169 (Semana 24) para que se pueda medir su respuesta al tratamiento.

Durante el Periodo de tratamiento abierto, se le dará un suministro de 8 semanas de abatacept para llevar a casa en cada visita. Se le pedirá que continúe las entradas en la tarjeta del diario entre las visitas y que regrese las jeringas usadas, la tarjeta del diario y cualquier jeringa sin usar en cada visita.

 Si interrumpe el tratamiento con el medicamento del ensayo durante el Periodo de tratamiento abierto, se le pedirá que complete una visita de "terminación anticipada" y visitas de seguimiento durante 24 semanas.

Muchos de los procedimientos realizados y las muestras recolectadas en el periodo de selección (ya descrito) se repetirán en las visitas del periodo de tratamiento para ver si han cambiado desde que comenzó el ensayo. Véase la Tabla 1 en las siguientes páginas para conocer los detalles y la programación de los procedimientos del ensayo que se llevarán a cabo durante el ensayo. A continuación, se describen los procedimientos adicionales que se realizarán en el periodo de tratamiento:

- El equipo del ensayo confirmará en el Día 1 que usted sigue cumpliendo los criterios del ensayo.
- Se le preguntará si ha experimentado algún cambio en su salud desde la última visita.
- Se extraerán muestras de sangre, durante el ensayo para las pruebas de rutina, pero también para analizar lo siguiente:
 - o Colesterol y triglicéridos totales. Se le pedirá que ayune, que no coma ni beba nada excepto agua durante 8 horas antes de la recolección de las muestras.
 - o Determinados anticuerpos en su sangre incluyendo autoanticuerpos que se encuentran en personas con miositis.

 Los **anticuerpos** son un tipo de proteínas elaboradas por su cuerpo para combatir la infección.

Los **autoanticuerpos** son anticuerpos que están dirigidos contra su propio cuerpo en lugar de contra una infección.

- o La cantidad de medicamento en investigación, abatacept, en su sangre en el Día 1, 29, 57, 85, 113, 141, 169 y 365/en la visita de terminación anticipada. En estas visitas se extraerá

MR6

una muestra de sangre antes de que usted use el medicamento del ensayo. Por favor, no use el medicamento del ensayo antes de que se extraiga esta muestra.

- o Biomarcadores séricos relacionados con su enfermedad y autoinmunidad (cuando el cuerpo comete un error y se ataca a si mismo). Los biomarcadores son compuestos o proteínas en su sangre que nos ayudarán a entender su enfermedad y cómo responderá usted al fármaco del ensayo o está respondiendo a este.
- o ADN (Opcional). Si está de acuerdo, se extraerá una muestra de sangre el Día 1 para un análisis de ADN para estudiar las variaciones en sus genes. Esto se denomina genotipificación y se hace para entender si las personas con variaciones diferentes tienen una respuesta diferente al medicamento del ensayo. En el futuro esta información podría ayudar al médico a predecir si un paciente se beneficiaría o no del medicamento del ensayo. Se pueden utilizar varias tecnologías para evaluar sus genes. No tiene que participar en esta prueba opcional de ADN para participar en el ensayo principal.



El ADN es lo que constituye los genes que dan las instrucciones para construir todas las proteínas que hacen que nuestro cuerpo funcione.

- Las mujeres que son capaces de quedar embarazadas recibirán un kit de prueba de embarazo en orina para llevar a casa e instrucciones de cómo y cuándo usarlo.
- El médico del ensayo le hará preguntas y le pedirá que llene cuestionarios sobre la miostitis que tiene y sus síntomas, cómo afecta su vida y actividades diarias, la necesidad de ayuda o asistencia de otras personas, su nivel de energía o fatiga y su calidad de vida.
- Actigrafía

Se le dará un dispositivo portátil para medir sus movimientos durante todo el día. Usted puede elegir entre uno que se parece a un reloj de pulsera y uno que se puede usar en la ropa, en el área de la cintura. El propósito de este dispositivo es ayudar a determinar si su actividad diaria cambia durante el tratamiento. El dispositivo mide el número de pasos y durante cuánto tiempo se mueve o permanece quieto durante el día. También se le puede pedir que presione un botón en el dispositivo cuando vaya a dormir por la noche y se despierte en la mañana. En cada visita del ensayo, los datos se recogerán del dispositivo para su análisis.



Es importante que usted use el dispositivo en todo momento para que pueda proporcionar una medida precisa de su actividad. El dispositivo se puede usar en agua durante cortos períodos; el médico del ensayo le explicará detalladamente cómo se debe usar el dispositivo.

MRC

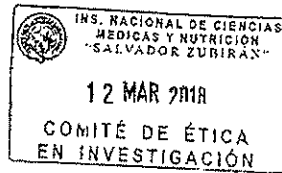
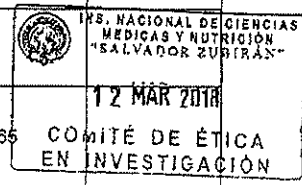


Tabla 1. Resumen de los procedimientos del ensayo durante los periodos de selección, tratamiento y seguimiento

La tabla describe los posibles procedimientos que se pueden realizar y la visita en que ocurrieran. La primera visita después del periodo de selección se llama visita del Día 1. Las siguientes visitas se enumeran por el día en que suceden.

Procedimiento	Periodo de selección	Periodo de tratamiento doble ciego	Periodo de tratamiento abierto	Periodo de seguimiento
	Día de visita			
	28 a 0	1, 29, 57, 85, 113, 141, 169/ET	197, 225*, 253, 281*, 309, 337*, 365/ET *visita* telefónica	56, 168 días después de la última dosis del fármaco del ensayo
Afecciones médicas pasadas y presentes	X	Día 1		
Salud y cualquier cambio en su salud	X	Todas las visitas	Todas las visitas	X
Revisión del medicamento	X	Todas las visitas	Todas las visitas	X
Examen físico	X	Día 1, 85 y 169	Día 253 y 365	
Peso y altura (altura solamente en la selección)	X	Día 85 y 169	Día 253 y 365	
Signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal)	X	Todas las visitas	Día 197, 253, 309 y 365	X
Radiografía torácica (si no se ha hecho dentro de los 6 meses de la inscripción)	X			
Pruebas de pulmón incluyendo TCAR de pecho (Participantes con enfermedad pulmonar o síndrome anti-sintetasa)	X	Día 169	Día 365	
Evaluaciones de los síntomas de la miositis que tiene y la actividad de la enfermedad	X	Todas las visitas	Día 197, 253, 309 y 365	
Cuestionarios	X	Todas las visitas	Día 197, 253, 309 y 365	
Entrenamiento sobre la autoadministración de la inyección del medicamento del ensayo y las tarjetas del diario		Día 1		





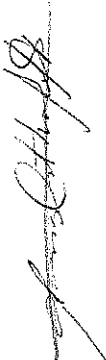

MAR 6

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

	Periodo de selección	Periodo de tratamiento doble ciego	Periodo de tratamiento abierto	Periodo de seguimiento
Día de visita:				
Procedimiento	28 a 0	1, 29, 57, 85, 113, 141, 169/ET	157, 225*, 253, 281*, 309, 337*, 365/ET * "visita" telefónica	56, 168 días después de la última dosis del fármaco del ensayo
Recibe el diario y el suministro del medicamento del ensayo para llevar a casa		Todas las visitas	Día 197, 253 y 309	
Muestra de orina para verificar su salud	X			
Prueba de embarazo en sangre u orina para mujeres que pueden quedar embarazadas	X	Todas las visitas	Todas las visitas. Realizada en casa para las visitas del Día 225, 281 y 337	X
Detección de tuberculosis muestra de sangre o prueba cutánea de "PPD"	X			
MRI de los muslos	X	Día 169	Día 365	
Biopsia del musculo	X	Día 169		
Recibe el dispositivo de actigrafía el día 1 y proporciona los datos del movimiento corporal al centro de investigación		Todas las visitas		
Sangre que se extraera:				
para verificar su salud y el estado de su enfermedad	X	Todas las visitas	Día 197, 253, 309 y 365	
para hacer pruebas de hepatitis B, C, VIH	X			
para medir la cantidad de anticuerpos contra abatacept		Día 1, 29, 85, 141 y 169	Día 365	X
para medir los biomarcadores		Día 1, 29, 85 y 169	Día 365	
para recolectar ADN para la genotipificación (Opcional)		Día 1		


 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
 12 MAR 2018
 COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

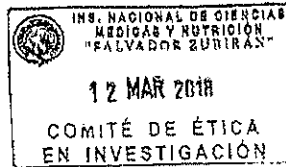
MRG




ET = Visita de terminación anticipada, TCAR de pecho = Tomografía computarizada de alta resolución, ILD = Enfermedad pulmonar intersticial, MRI = Resonancia magnética, VIH = Virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 2. Volúmenes de las muestras de sangre recolectadas en cada visita del ensayo

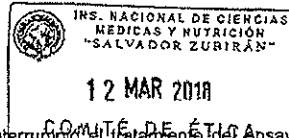
Día de visita	Periodo de selección	Periodo de tratamiento doble ciego					Periodo de tratamiento abierto			Periodo de seguimiento
		1	29-85	57-113	141	169	197-253-309	225-281-337	365	
	-28 a 0									56, 169 días después del medicamento del ensayo
Volumen de sangre por visita										
Cantidad de sangre aproximada (ml)	22-29	49	26	11	16	43-64	7	-	43	12
Cantidad de sangre aproximada (cucharadas)	1.5-2	3-5	2	1	1	3-4.5	0.5	-	3.0	1
21 ml (1.5 cucharadita) adicionales de sangre entre el Día 1 y el Día 169										

Nota: Los costos de las pruebas estarán cubiertas por el patrocinador.



M/R6.

[Handwritten signatures]



Periodo de seguimiento

Cuando haya completado la parte de tratamiento del ensayo o si interrumpió el tratamiento del ensayo de manera anticipada por cualquier razón, comenzará la última parte del ensayo en el periodo de seguimiento. Durante este periodo, el médico del ensayo continuará evaluando su estado de salud. Es importante saber, por ejemplo, si se ha recuperado, si ha desarrollado una enfermedad o ha sufrido un efecto secundario grave.

El periodo de seguimiento incluye dos visitas, una a los 56 días y una a los 168 días después de la última dosis del medicamento del ensayo. Se realizarán varios de los procedimientos, evaluaciones y extracciones de muestras de sangre ya descritos para los periodos de selección y tratamiento. Cada visita de seguimiento debería durar alrededor de 30 a 60 minutos.

Sus muestras de sangre, orina y biopsia de tejido descritas anteriormente se enviarán a un laboratorio central acreditado, y se almacenarán ahí en espera de su análisis. El laboratorio central que se utiliza en este ensayo es Q2 Labs, Diagnósticos da América, Av. Juruá 434, Alphaville-São Paulo 06455-010, Brasil. Una vez que se hayan completado todas las pruebas de laboratorio, las muestras sobrantes se pueden utilizar para otras investigaciones actuales o futuras, a menos que usted decida otra cosa. Si usted no autoriza el uso posterior de sus muestras sobrantes, para investigaciones adicionales, sus muestras serán desechadas después de que todas las pruebas específicas del estudio hayan sido completadas, a más tardar 5 años después de que el estudio haya terminado. Consulte la Sección 16 para obtener información detallada con respecto a la confidencialidad, el almacenamiento y el uso de sus muestras.

Tome en cuenta que, si el médico del ensayo lo considera necesario, se le podría pedir que asista a visitas o se someta a evaluaciones adicionales por su seguridad. En caso de que sea necesario evaluar adicionalmente la seguridad o la eficacia del medicamento del ensayo, podría ser necesario tener acceso a información adicional sobre su estado de salud. Su médico del ensayo podría intentar obtener información relacionada con el ensayo sobre su salud, de usted o de otras fuentes, incluido su médico de atención primaria y fuentes públicas, como los registros nacionales de pacientes (p. ej., registros de cáncer). Esto podría incluir contactarlo de nuevo por teléfono o mediante una carta.

Si su médico del ensayo no puede localizarlo

Si su médico del ensayo requiere hacer un seguimiento con usted pero no puede encontrarlo, <él/ella> podría intentar averiguar su nueva dirección, número telefónico o estado de salud actual, llamando o escribiendo a las personas indicadas como sus contactos secundarios. Si el médico del ensayo no puede obtener información a través de sus contactos secundarios, él o ella podría solicitar ayuda a un representante de un tercero y podría compartir con dicho representante información limitada sobre usted, como su nombre y su última dirección conocida. El representante consultará las fuentes públicas, como los registros y las bases de datos de salud pública, con el fin de obtener su información de contacto vigente. El representante solamente compartirá esta información con el médico del ensayo, para ayudarlo a completar la etapa de seguimiento del ensayo. Solamente el médico del ensayo, o un miembro de su equipo, se comunicarán con usted o con sus familiares.

6. Sus responsabilidades

En cada visita:

- Se le preguntará cómo se siente y se analizarán los posibles efectos secundarios. Informe al médico del ensayo cualquier cambio en su salud.
- Debe informar a su médico del ensayo de cualquier medicamento (incluyendo medicamentos recetados, suplementos herbales y medicamentos sin receta) que usted tome mientras participe en este ensayo.
- No debe recibir ninguna inmunización (vacunas) sin la aprobación de su médico de ensayo mientras está recibiendo el fármaco del ensayo y durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis del fármaco del ensayo.
- Debe evitar recibir inyecciones intramusculares y realizar actividades extenuantes 48 horas antes de una visita del ensayo. Se le pedirá que mantenga sus rutinas de ejercicio en la misma duración e intensidad a lo largo del ensayo.

MR6

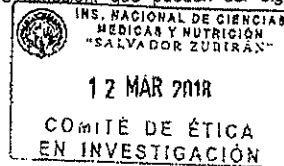
- Debe completar sus tarjetas del diario cada vez que tome su fármaco del ensayo y llevar los diarios con usted a cada visita al consultorio.
- Debe mantener el fármaco del ensayo refrigerado 2 a 8 °C en todo momento, incluso durante el transporte hacia la clínica y desde esta.
- Use su fármaco del ensayo como se le recetó y devuelva todas las jeringas usadas y sin usar del fármaco del ensayo en cada visita. Asegúrese de que nadie más use su fármaco del ensayo. Manténgalo fuera del alcance de los niños.
- Si usted es una mujer capaz de quedar embarazada y es sexualmente activa, deberá utilizar un método de control de la natalidad altamente eficaz, y deberá realizarse pruebas mensuales de embarazo.
- Si usted es un hombre capaz de engendrar hijos, deberá utilizar un método de control de la natalidad altamente eficaz y no deberá donar espermatozoides.
- No podrá participar en otro ensayo en el que se use otro medicamento en investigación mientras esté participando en este ensayo.
- Informe al médico o al personal del ensayo si cambia su dirección, número telefónico u otra información de contacto.
- Se le pedirá que siempre lleve con usted la Tarjeta de Alerta del Paciente que se le ha entregado.

7. Riesgos / posibles reacciones adversas del medicamento

Con base en lo que hemos aprendido hasta este momento sobre abatacept, se conocen las siguientes reacciones adversas al medicamento:

Abatacept puede causar efectos secundarios serios que incluyen:

- **Infecciones graves:** Los sujetos que reciben abatacept tienen un mayor riesgo de contraer infecciones como neumonía y otras infecciones causadas por virus, bacterias u hongos. Se han notificado casos de infecciones graves que provocaron la muerte asociada con abatacept. Llame a su médico del ensayo de inmediato si presenta los siguientes síntomas de infección, que pueden ser signos tempranos de una infección grave:
 - o Fiebre
 - o Se siente cansado o mal en general
 - o Tiene tos
 - o Tiene síntomas parecidos a los de la gripe
 - o Piel caliente, roja o dolorosa, una erupción o ampollas
 - o Sensación de ardor al orinar.



Puede tener un mayor riesgo de contraer infecciones graves si toma abatacept con otros medicamentos biológicos como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), o anakinra (Kineret®). Por favor, informe a su médico del ensayo si está recibiendo actualmente tratamiento con terapia biológica o lo ha recibido recientemente.

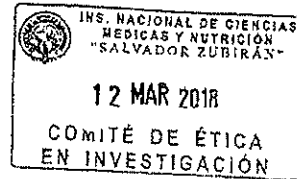
Las infecciones por tuberculosis (TB) también se han notificado en muy pocas ocasiones en sujetos que recibieron abatacept. El médico del ensayo le realizará una prueba de exposición previa a la TB antes de inscribirse en el ensayo.

- **Reacciones alérgicas:** Pueden suceder reacciones alérgicas después de recibir abatacept. Informe a su médico u obtenga ayuda médica de emergencia de inmediato si tiene urticaria, hinchazón de la cara, párpados, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar.
- **Cáncer:** Se han reportado ciertos tipos de cáncer en sujetos que recibieron abatacept. Aunque no se sabe si el abatacept aumenta sus probabilidades de contraer ciertos tipos de cáncer, hasta la fecha no se ha identificado un mayor riesgo de desarrollar cáncer en estudios en humanos con abatacept.

11/09



- **Vacunas:** No debe recibir abatacept con ciertos tipos de vacunas (vacunas vivas). Abatacept también puede hacer que algunas vacunas sean menos efectivas. Hable con su médico del ensayo sobre sus planes de vacunación.
- **Problemas respiratorios en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).** Puede tener ciertos problemas respiratorios con más frecuencia si tiene la EPOC y recibe abatacept, incluyendo: empeoramiento de la EPOC, neumonía, tos, dificultad para respirar.
- **Los efectos secundarios comunes (en al menos el 5% de los pacientes tratados con abatacept o placebo) que ocurrieron durante los estudios clínicos de artritis reumatoide incluyen los siguientes:**
 - Dolor de cabeza (16.0%)
 - Infección del tracto respiratorio superior (vías respiratorias) (11.9%)
 - Nasofaringitis (dolor e inflamación en la nariz y garganta) (11.8%)
 - Náusea (11.5%)
 - Diarrea (9.3%)
 - Mareos (8.2%)
 - Tos (7.7%)
 - Dolor de espalda (6.7%)
 - Bronquitis (6.5%)
 - Infección de las vías urinarias (6.4%)
 - Presión arterial alta (6.3%)
 - Inflamación de los senos paranasales (6.0%)
 - Malestar estomacal (5.9)
 - Gripe (5.8%)
 - Fatiga (5.4%)



NR6

Reacciones en el lugar de la inyección con abatacept

Usted puede experimentar dolor, enrojecimiento, hinchazón, picazón o moretones en el sitio de la inyección del medicamento del ensayo.

Otros síntomas comunes que podrían estar relacionados con el tratamiento con abatacept

Algunos sujetos en los estudios clínicos con abatacept han tenido fuegos labial (herpes labial), algunos han tenido úlceras en la boca y algunos han tenido dolor de estómago.

Dígale a su médico del ensayo si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de abatacept, puede haber otros riesgos que aún no han sido identificados. Es importante que le informe al médico del ensayo sobre cualquier cambio adverso en su salud tan pronto como ocurra, ya sea que usted piense o no que es ocasionado por el medicamento del ensayo.

Otros posibles riesgos asociados con el ensayo

- **Extracción de sangre:** La extracción de sangre puede provocar dolor, irritación, hematomas o sangrado en el lugar de la punción con la aguja. También existe la posibilidad de desmayo o infección.
- **Biopsia muscular:** Las biopsias realizadas pueden causar dolor, moretones, sangrado, enrojecimiento, presión arterial baja, hinchazón y/o infección en el sitio de las biopsias. Puede producirse una reacción alérgica al anestésico. Se puede formar una cicatriz en el sitio de la biopsia.
- **Detección de tuberculosis:** Si se va a realizar una prueba cutánea de PPD (tuberculosis), se colocará una aguja justo debajo de la piel para darle una pequeña cantidad de líquido de PPD. Esto provoca una incomodidad temporal. Si ha estado previamente expuesto al germen de la

tuberculosis, la zona de la piel donde se aplica el líquido de PPD se enrojecerá y se elevará durante varios días. Los casos de tuberculosis activa se pueden notificar a las autoridades sanitarias locales de acuerdo con la ley estatal.

- **Radiografía (pecho):** Todas las radiografías lo exponen a una pequeña dosis de radiación. Aunque toda la radiación que recibe se acumula a lo largo de toda su vida, esta cantidad de radiación no representa un riesgo significativo para su salud.
- **TCAR de pecho (Tomografía computarizada de alta resolución):** Todas las TC lo exponen a una pequeña dosis de radiación. Aunque toda la radiación que recibe se acumula a lo largo de toda su vida, esta cantidad de radiación no representa un riesgo significativo para su salud.
- **MRI de muslo (Resonancia magnética) con colorante de contraste:** La MRI utiliza campos magnéticos para producir imágenes y hay riesgos de una MRI si está embarazada o tiene tatuajes en el área que se va a analizar u objetos metálicos o electrónicos en el cuerpo, tales como: una válvula cardíaca artificial, marcapasos, placa de metal, broche, u otros fragmentos metálicos u objetos en su cuerpo (incluyendo un disparo de armas o metralla). Informe al médico del ensayo si alguna de estas circunstancias aplica para usted. También puede ser necesario por estar acostado en un espacio estrecho sin moverse. La MRI no causa un mayor riesgo a la radiación de rayos X.

REVISADO POR:
SALVADOR ZUBIRÁN

12 MAR 2018

COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

8. Riesgos para la reproducción, bebés en gestación y lactantes

Abatacept se ha estudiado en experimentos con animales y en el laboratorio para ver si causa problemas con el embarazo o defectos de nacimiento. Sin embargo, incluso cuando los resultados son totalmente normales, no es posible afirmar que no pasará nada malo cuando una mujer queda embarazada mientras usa abatacept.

Usted no debe estar embarazada ni amamantando y no debe quedar embarazada ni amamantar mientras esté usando los tratamientos del ensayo. Si usted es una mujer capaz de tener hijos, debe usar un método altamente eficaz de control de la natalidad para evitar el embarazo durante el ensayo y durante 100 días después de la última dosis de medicamento en investigación. Los requisitos para la <anticoncepción/control de la natalidad> se describen a continuación. Hable con su médico del ensayo sobre los métodos eficaces de control de la natalidad. Debe comunicarse de inmediato con su médico del ensayo si se produce un cambio en su método anticonceptivo o bien, si comienza a tomar cualquier medicamento recetado u otro medicamento (incluyendo medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas) que el médico del ensayo no le haya recetado.

Hallazgos de toxicología reproductiva en laboratorio y en animales

Se encontró que el abatacept no causa daño a los fetos (bebés no nacidos) en ensayos con animales en dosis que son hasta 29 veces mayores que las dosis humanas más altas planificadas para este ensayo clínico. Se han observado anomalías asociadas con la función inmunitaria en cachorros de rata.

Aunque se han realizado ensayos de laboratorio y en animales para identificar los riesgos potenciales, los resultados no necesariamente muestran qué sucederá cuando el medicamento se use en seres humanos.

Hallazgos con medicamentos similares de la clase

Abatacept es el primer medicamento de su clase, un modulador selectivo de coestimulación, que es una proteína que ayuda a controlar la respuesta inmune.

Resultados en el embarazo de seres humanos

El efecto del abatacept en las mujeres embarazadas, embrión/feto (bebé no nacido) o lactante no ha sido evaluado en ensayos clínicos.

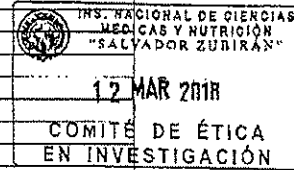





Requisitos de anticoncepción

El médico del ensayo está familiarizado con las diferentes formas de anticoncepción aceptable (ver tabla a continuación) y podrá dar consejos sobre el método que podría ser requerido para su participación en este ensayo.

Métodos anticonceptivos altamente eficaces	Anticonceptivos hormonales con progestágeno solamente asociados con la inhibición de la ovulación (orales, inyectables o implantables)	
	Métodos anticonceptivos hormonales que incluyen:	
	<ul style="list-style-type: none"> • píldoras anticonceptivas orales combinadas (son aquellas que contienen ambos estrógeno y progesterona) • anillo vaginal, inyectables, implantes y dispositivos intrauterinos (DIU) 	
	A veces, los niveles hormonales del control de la natalidad pueden verse afectados por el fármaco del ensayo. Su médico le dirá si se permiten las formas hormonales de control de la natalidad para este ensayo.	
	DIU no hormonales como ParaGard®	
	Ligadura de trompas bilateral	
Métodos anticonceptivos que no son altamente eficaces	Pareja con vasectomía	
	Sistema intrauterino de liberación hormonal (SIU)	
	Abstinencia total	
	Diafragma con espermicida	
	Cuello cervical con espermicida	
	Esponja vaginal con espermicida	
Métodos no aceptados para la anticoncepción	Píldoras de progestina solamente	
	Condones masculinos con o sin espermicida*	*Un condón masculino y un condón femenino no deben usarse juntos
	Abstinencia periódica (métodos del calendario, sintotérmico, post-ovulación)	
	Retirada (coitus interruptus)	
	Espermicida solamente	
Método de la amenorrea de la lactancia (MELA)		



8A. Información para las mujeres con capacidad de concebir

Usted no debe estar embarazada ni amamantando y no debe quedarse embarazada ni amamantar mientras esté usando el medicamento del ensayo. El motivo es que, en este momento, no existe suficiente información para saber si el abatacept ocasionará defectos de nacimiento o daños de otro tipo a un feto en gestación. Tampoco sabemos si pequeñas cantidades de abatacept, que podrían estar presentes en la leche materna, podrían hacer que amamantar no sea seguro para las madres.

Debe comunicarse con el médico del ensayo de inmediato si:

- Tiene dificultad para seguir el consejo de anticoncepción del médico del ensayo.
- Su periodo normal se retrasa o falta.
- Cree por cualquier otro motivo que podría estar embarazada.
- Comienza a recibir cualquier medicamento o suplemento de venta libre sin la aprobación del médico del ensayo.

Consulte la Sección 5 para obtener información sobre las pruebas de embarazo.

MR6

Si se embaraza durante este ensayo

1. Suspenderá el abatacept inmediatamente. Recibirá instrucciones relativas a si debe continuar utilizando otros medicamentos.
2. El médico del ensayo le ayudará a comprender la forma en que el abatacept podría afectar su embarazo. Esto se basará en toda la información disponible en ese momento.
3. Será referida a otros médicos para recibir atención médica prenatal. Su médico del ensayo estará disponible para asesorar a otros médicos sobre la forma en que el abatacept podría afectar su embarazo.
4. El médico del ensayo solicitará su permiso para dar seguimiento a la evolución de su embarazo. Esta información se utilizará para aconsejar a otras mujeres que pudieran quedar embarazadas mientras toman el fármaco del ensayo.

El patrocinador no ha asignado fondos para pagar por ningún cuidado obstétrico, pediátrico ni cualquier otro cuidado relacionado y no está en sus planes hacerlo.

8B. Información para hombres cuyas parejas tienen capacidad de concebir

La(s) pareja(s) sexual(es) de un participante del ensayo de sexo masculino pueden estar expuestas al medicamento del ensayo porque podría haber pequeñas cantidades de los compuestos en investigación en los fluidos seminales. Por esta razón debe comunicar su participación en este ensayo clínico a cualquier pareja sexual que pueda tener. Usted debe prometer usar una forma aceptable de anticoncepción (ver la tabla anterior) mientras recibe el medicamento del ensayo y durante 160 días después del tratamiento con los medicamentos del ensayo.

También debe informar al médico del estudio si su pareja queda embarazada durante el ensayo clínico.

9. Beneficios

El medicamento del ensayo utilizado en este ensayo puede mejorar sus síntomas de miositis, pero no hay garantía de que usted se beneficiará de participar en este ensayo. Los conocimientos que se obtengan de este ensayo podrían ayudar a otros pacientes en el futuro.

10. Tratamiento alternativo

Su participación en este ensayo es totalmente voluntaria, depende de usted decidir si participa o no. Si decide no participar, puede continuar con el tratamiento en el que se encuentra actualmente. Otros tratamientos disponibles para su afección incluyen, por ejemplo, corticoesteroides o inmunosupresores tales como metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo, tacrolimus o ciclosporina, o una combinación de corticoesteroides e inmunosupresores. Su médico del ensayo puede proporcionarles más información sobre estas alternativas.

11. Compensación por lesión

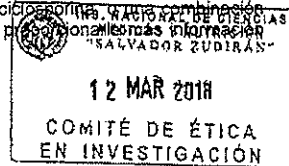
11) Lesiones relacionadas con el ensayo: Tratamiento y costos

Si usted se lesiona durante su participación en este ensayo, debe comunicarse con la persona que aparece a continuación tan pronto como sea posible en persona o en el(los) siguiente(s) número(s) de teléfono:

Investigador Principal: Dr. Francisco Javier Merayo Chalco
 Número de teléfono las 24 horas: 044 55 8581-6062

y usted recibirá asistencia médica inmediata. La atención médica también se puede obtener de la misma manera que normalmente obtendría otro tratamiento médico o contactando a su médico del ensayo.

Si usted sufre una lesión relacionada con el ensayo, los costos del tratamiento médico necesario de la lesión serán reembolsados o pagados por Bristol Myers Squibb de Mexico, S. de R.L. de CV."



MRG

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

Una lesión relacionada con el ensayo es una lesión física que es causada directamente por el medicamento del ensayo administrado según se describe en este formulario de consentimiento o mediante procedimientos médicos que se requirieron únicamente para el ensayo.

Su participación en este ensayo está cubierta por una póliza de seguro Bristol Myers Squibb de Mexico, S. de R.L. de CV." la cual cubre todos los sujetos de ensayo que participan en este Ensayo de conformidad con la ley aplicable y es efectiva durante la duración del ensayo.

12. Pagos prorrateados

No recibirá ningún pago por su participación en este ensayo.

13. Gastos anticipados

No se le cobrará ningún cargo por su participación en este ensayo. Los medicamentos del ensayo, los procedimientos relacionados con el ensayo y las visitas del ensayo se le proporcionarán sin costo alguno para usted o su aseguradora.

Recibirá un reembolso por gastos de transportación de \$700 pesos mexicanos en cada visita del estudio durante su participación en este ensayo únicamente.

14. Participación voluntaria/suspensión del tratamiento o retiro del consentimiento

Su participación en este ensayo es completamente voluntaria. Participar o no es su decisión. Incluso si decide participar, tendrá la libertad de suspender el tratamiento o retirar su consentimiento del ensayo en cualquier momento y sin tener que proporcionar ningún motivo. Esto no afectará su atención médica futura de ninguna forma. Su decisión de no participar o de suspender el ensayo será respetada, incluso si su representante legal dio su consentimiento. Si decide suspender el tratamiento o retirarse del ensayo, informe al médico del ensayo para que él/ella pueda organizar cualquier visita o evaluación adicional necesaria para su seguridad.

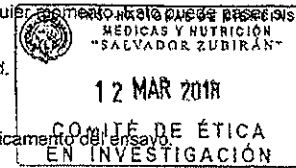
Tome en cuenta que toda la información recabada antes de su retiro se conservará y utilizará para completar la investigación.

Recuerde que en la Sección 5 se describen las actividades de seguimiento que podrían comenzar después de que decida suspender los tratamientos del ensayo. Si decide suspender los tratamientos del ensayo, el médico del ensayo no asumirá que usted se ha retirado de este, sino que supondrá que continuará participando en todas las actividades de seguimiento que se describen en la Sección 5. Si no desea participar en alguna o en ninguna de las actividades de seguimiento, debe informar a su médico del ensayo por escrito e identificar claramente las actividades en las que no desea participar.

Tenga en cuenta que incluso si retira su consentimiento para el seguimiento o contactos adicionales, si el investigador obtiene información de seguridad adicional, esto se notificará al patrocinador con el fin de cumplir con los requisitos legales o normativos.

El médico del ensayo podría retirarlo de este sin su consentimiento en cualquier momento si ocurre uno de los siguientes por ejemplo:

- Su médico del ensayo considera que continuar no es lo mejor para usted.
- Usted experimenta una enfermedad no relacionada.
- No cumple con los requisitos del ensayo o no toma varias dosis del medicamento del ensayo.
- Se embaraza.
- Su médico del ensayo ha recibido información nueva sobre la seguridad o la eficacia del medicamento del ensayo.



MRG

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

- No puede tolerar el medicamento del ensayo o tiene necesidad de usar un medicamento que no es aceptable para usar en el ensayo.
- El centro de investigación, el patrocinador, un comité de ética o una autoridad sanitaria detienen el ensayo por cualquier motivo.

15. Compañía patrocinadora

La compañía farmacéutica que patrocina este ensayo es Bristol-Myers Squibb. Se le pagará al médico del ensayo o al hospital por incluirlo en este ensayo.

16. Confidencialidad, recopilación y uso de los datos del ensayo

16A. Recopilación de los datos del ensayo

Su médico del ensayo y su personal recopilarán información sobre usted (llamados datos del ensayo) que sea relevante para este ensayo; específicamente, información sobre su nombre, dirección, datos de contacto, fecha de nacimiento, expedientes médicos, salud, su raza, y sus hábitos de vida y vida sexual.

16B. Confidencialidad de los datos del ensayo

Su médico del ensayo le asignará un código único, como una serie de números y/o letras. Los datos del ensayo se recopilarán en un formulario de reporte que utilizará su código asignado, no su nombre. Esto es para proteger sus datos del ensayo haciéndolo anónimo para la mayoría de los propósitos del ensayo. Nos referimos a estos datos como "datos codificados". Los datos codificados se introducirán en la base de datos informática del ensayo. Su médico del ensayo mantendrá una lista confidencial que vincule su nombre con su código y sólo personas autorizadas tendrán acceso a esta lista.

Algunos datos del ensayo le identificarán (como expedientes médicos).

Todos los datos del ensayo se manejarán de acuerdo con todas las leyes y regulaciones de protección de datos aplicables.

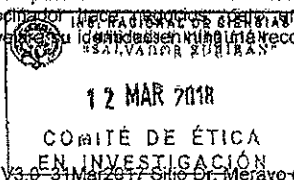
16C. Uso y distribución de los datos del ensayo

Los datos del ensayo se pueden compartir con y utilizar por los siguientes:

- El médico del ensayo y su personal, incluido el investigador, el subinvestigador, el coordinador del ensayo y/o cualquier otro miembro del equipo del ensayo que requiera los datos del ensayo para los procedimientos del ensayo o para cumplir con sus requisitos;
- El patrocinador, sus afiliados, socios de investigación, agentes y/o designados;
- Autoridades sanitarias locales o extranjeras.

Los datos del ensayo que lo identifican (por ejemplo, expedientes médicos) se usarán sólo en conexión directa con este ensayo.

Se utilizarán para este ensayo los datos codificados y también podrán utilizarse en otras investigaciones relacionadas con la salud, actuales o futuras, u otras pertinentes. Los datos para estas investigaciones se derivarán de fuentes anónimas que han desconectado los datos con el enlace que se relaciona con usted. Los datos codificados también pueden ser utilizados en publicaciones sobre este ensayo y pueden ser transferidos a compañías con las cuales el Patrocinador tiene relaciones comerciales; en ambos casos, permanecerán codificados. En ningún momento se revelará su identidad en ninguna recopilación, informe del ensayo o publicación.



P. P. P.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Los datos del ensayo pueden ser transferidos a individuos o compañías involucradas con el ensayo localizado fuera de su país. Sin embargo, todo acceso a esta información será controlado de acuerdo con las leyes y regulaciones aplicables.

16D. Su acceso a y corrección de los datos del ensayo que lo identifican

Usted tiene el derecho de obtener cualquier información inicial y actualizada sobre los datos del ensayo que lo identifican, así como el derecho de acuerdo con la ley local y los procedimientos para requerir la corrección de cualquier error. Si tiene alguna preocupación o queja con respecto a su acceso a sus datos del ensayo, puede presentar una queja formal a la autoridad correspondiente.

Esta información, así como el hecho de su participación en este ensayo, también se puede proporcionar o dar a conocer a su médico de cabecera si lo desea.

Puede discutir esto con su médico de ensayo, quien será su principal persona de contacto para sus derechos de acceso.

16E. Uso y recolección de los datos del ensayo si usted termina completa o parcialmente su participación en el ensayo

Su participación en este ensayo incluye recibir los tratamientos del ensayo descritos en este consentimiento. Además, al firmar este consentimiento, acepta seguir participando en el ensayo de las siguientes maneras en caso de suspender o completar los tratamientos del ensayo:

1. **Recolección de los datos de seguimiento.** Se puede recolectar información adicional sobre su salud o estado de salud con el fin de conducir adecuadamente el ensayo. Esta información se puede denominar como "datos de seguimiento necesarios". La recolección de los datos de seguimiento necesarios es importante para este ensayo, porque sin ella, puede ser difícil evaluar la seguridad o la efectividad del (los) medicamento(s) del ensayo que se está(n) estudiando o si se han cumplido o no otros objetivos del ensayo.
2. **Contacto de seguimiento.** El personal del ensayo puede intentar comunicarse con usted para solicitarle que vaya a las visitas de seguimiento o que tome pruebas adicionales para conservar la validez o integridad del ensayo.
3. **Uso de representantes de terceros.** En el caso de que su médico del ensayo no pueda localizarlo con el propósito limitado de recolectar los datos de seguimiento necesarios, usted autoriza al médico del ensayo a revelar información de contacto acerca de usted, como su nombre, su última dirección conocida u otra información pertinente a un representante de terceros (que puede ser contratado directamente por el patrocinador del ensayo) con el único propósito de actualizar al médico del ensayo con su información de contacto actual o estado vital. El representante de terceros no sabrá la razón específica por la cual necesita ser contactado.



Si en algún momento quisiera terminar su participación en cualquiera de las actividades mencionadas anteriormente, por favor notifique por escrito a su médico del ensayo y enumere la(s) actividad(es) específica(s) que desea que el personal del ensayo no realice. Incluso si termina completamente su participación en el ensayo, todos los datos del ensayo que ya se han recolectado seguirán siendo almacenados y procesados para mantener la integridad de la investigación.

16F. Uso de su tejido o muestras de sangre en este ensayo

Las muestras se etiquetarán con un código único en lugar de su nombre. En las muestras y cualquier información derivada de ellas serán tratadas como datos codificados y serán usadas y compartidas como datos codificados que se pueden utilizar y compartir, como se describe arriba en este consentimiento.

12 MAR 2018
 COMITÉ DE ÉTICA
 EN LAS VISITAS A CUALQUIER
 HOSPITAL SEÑALADO EN ESTE
 DOCUMENTO

MKG

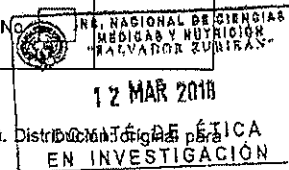
17. Preguntas/información

- Si usted o sus representantes tienen alguna pregunta sobre este ensayo, o en caso de lesiones relacionadas con el ensayo, deben comunicarse con el médico del ensayo al número de teléfono que se indica en la página uno de este formulario.
- Si usted o sus representantes tienen alguna pregunta sobre los derechos del paciente en relación con este ensayo, deben comunicarse con el Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité de Ética en Investigación del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" al Teléfono 5487-0900 Ext. 6101.
- Si requiere atención de emergencia u hospitalización, por favor informe al médico tratante que está participando en un ensayo clínico.
- Si se descubre información nueva en el transcurso de este ensayo que pudiera afectar su disposición para continuar participando, se le informará.
- Habrá una descripción de este ensayo clínico disponible en <http://www.ClinicalTrials.gov>, tal como lo exigen las leyes de los EE.UU. En este sitio web no se incluirá información que pueda identificarle. A lo sumo, el sitio web incluirá un resumen de los resultados. Usted puede realizar búsquedas en este sitio web en cualquier momento.

18. FIRMA

- He leído y comprendo la información presentada en esta Hoja de información para el paciente y Formulario de consentimiento informado. He tenido la oportunidad de hacer preguntas, y todas mis preguntas han sido respondidas. Se me ha proporcionado el tiempo suficiente para decidir si deseo participar.
- Confirmando que he recibido una Tarjeta de Alerta del Paciente que contiene la información de contacto del médico del ensayo. Acepto llevar esta tarjeta conmigo en todo momento.
- Recibiré el original de este Formulario de consentimiento informado.

	Marque una opción:	Iniciales del participante
Acepto que el médico del ensayo podría informar a mi médico personal que estoy participando en este ensayo.	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
ADN para la genotipificación: Se me ha informado que la extracción de sangre para el análisis de las variaciones de ADN (genotipificación de ADN) en el Día 1 es opcional. Estoy de acuerdo en que se extraiga la muestra.	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Acepto participar en el subestudio de MRI	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Acepto participar en el subestudio de biopsia muscular	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	



• ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ENSAYO LIBREMENTE

Para que todas las partes lo firmen simultáneamente (es decir, en la misma fecha), el médico del ensayo, original firmada y fechada para el Participante.

Handwritten initials

Large handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten initials

Nombre del participante en letra de imprenta Fecha (escrita por el participante) Firma (o huella si no sabe escribir)

He informado completamente al participante sobre el ensayo:

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento en letra de imprenta Fecha Firma

La información contenida en este documento de consentimiento informado le fue leída al participante del ensayo o a su representante legalmente aceptable. Considero que él/ella comprende lo que se ha leído y explicado, y está aceptando libremente participar en el ensayo. El participante, o su representante, ha firmado o ha hecho su marca en la línea de firma arriba.

Nombre del testigo imparcial 1* Fecha (escrita por el testigo) Firma

Dirección completa del testigo 1: _____

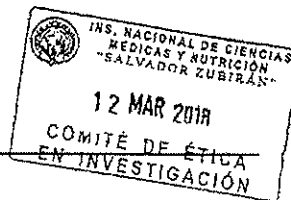
Relación con el paciente: _____

Nombre del testigo imparcial 2* Fecha (escrita por el testigo) Firma

Dirección completa del testigo 2: _____

Relación con el paciente: _____

Nombre del representante legalmente aceptable del participante** Fecha (escrita por el representante legalmente aceptable del participante) Firma



MRG.

[Handwritten signature]

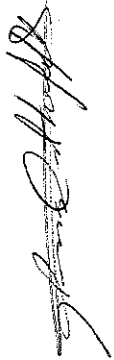
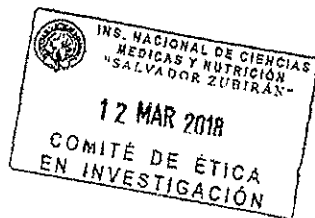
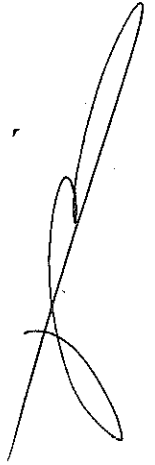
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Relación del estado con el participante

En cualquier momento dado, un individuo incapacitado puede rehusarse explícitamente a participar o solicitar su retiro del ensayo clínico. El médico del ensayo debe respetar esta solicitud.

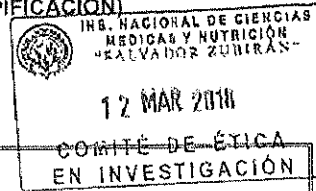
MR/6





INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE Y FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL SUBESTUDIO OPCIONAL DE ANÁLISIS DEL ADN (GENOTIPIFICACIÓN)



Número de protocolo:	IM101611
Número del centro (si corresponde):	0068
Título del ensayo:	Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept s.c. con el tratamiento estándar, comparado con el tratamiento estándar solo, para mejorar la actividad de la enfermedad en adultos con miopatía inflamatoria idiopática (MII) activa
Idioma:	Español

MRG

Identificación del médico del ensayo

Investigador principal: (Médico del ensayo): Dr. Francisco Javier Merayo Chalico

Nombre y dirección del centro del ensayo: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán. Departamento de Inmunología y Reumatología.

Teléfono u otra información de contacto: 55 8709 00 Ext. 2602

Número de teléfono las 24 horas: 044 55 8581 6062

Nombre del Comité de Investigación de Ética y Comité de Investigación.: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

Dirección del Comité de Ética y Comité de Investigación: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI. C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Teléfono del Comité: 5487 0900 ext. 6101

Nombre de la persona de contacto: Comité de Ética en Investigación: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité de Ética en Investigación

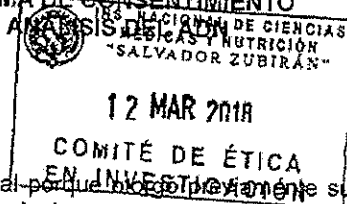
En este documento, se le proporciona más información acerca de un subestudio opcional del estudio de investigación principal, protocolo número IM101611. El subestudio consistirá en el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) de una muestra de sangre obtenida en el estudio principal.

Todas las partes de la Hoja de información para el participante y Forma de consentimiento informado que ya firmó para el estudio de investigación principal siguen siendo válidas, tal y como consiente a ellas, excepto las que se modifiquen específicamente con este documento.

Avenida Vasco de Quiroga No. 15
 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI
 Delegación Tlalpan
 Código Postal 14080
 México, Distrito Federal
 Tel. 52154870900
 www.incmnsz.mx

Subestudio opcional de ADN HIP-FCI maestra_V1_(31Ene2017)_México_V1.0_01Mar2017 Sitio Dr. Merayo (Administrative change a)

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE Y FORMA DE CONSENTIMIENTO
 INFORMADO PARA EL SUBESTUDIO OPCIONAL DE ANÁLISIS DE ADN
 (GENOTIPIFICACIÓN)



1) Participación

Se le pide que participe en un subestudio de investigación opcional por el cual otorgará su consentimiento para participar en el estudio de investigación principal, que es la evaluación del medicamento en investigación abatacept contra la miopatía inflamatoria idiopática (MII), también llamada miositis.

La decisión de si desea participar o no es enteramente suya. Antes de que pueda participar en este subestudio, es importante que comprenda lo que implica este estudio. Lea detenidamente esta información y haga todas las preguntas que tenga. Hable sobre su participación con sus amigos y familiares y con su médico personal, si lo desea. Puede tomarse todo el tiempo que desee para tomar esta decisión.

Si decide participar en este subestudio, se le pedirá que firme la forma de consentimiento al final de este documento. Se le proporcionará un original de esta Forma de información y consentimiento para el participante para que lo conserve.

Un comité de ética y un comité de investigación (grupo de profesionales que pertenecen a una institución donde se realizan investigaciones relacionadas con la salud o con otros sectores, a cargo de la revisión, aprobación y supervisión de los proyectos de investigación) ha revisado los objetivos y la realización propuesta de este estudio, y ha otorgado su opinión favorable al mismo.

2) Propósito del subestudio

El propósito del subestudio es analizar el ADN de su sangre para estudiar variaciones en sus genes. Los genes conforman el ADN, que contiene las instrucciones para producir todas las proteínas que hacen que nuestro cuerpo funcione. Esto se denomina genotipificación y se lleva a cabo para entender si las personas con variaciones diferentes de los genes tienen respuesta distinta al medicamento del estudio.

En el futuro, esta información podría ayudar a que el médico prediga si un paciente se beneficiaría o no del medicamento del estudio. Se pueden utilizar varias tecnologías para evaluar sus genes.

3) Duración prevista de su participación en el subestudio

En el día 1, solo del estudio principal, se extraerá la muestra de sangre necesaria para este subestudio.

4) Procedimientos del subestudio

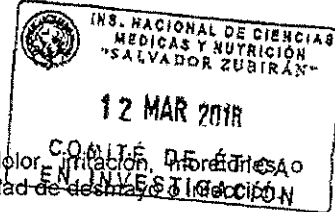
La muestra de sangre de aproximadamente <6 ml/(1 cucharadita)> se extraerá en el día 1. La muestra se enviará a un laboratorio central acreditado, Q2 Solutions, Alphaville-São Paulo, Brasil Diagnósticos da América, Av. Juruá 434, Alphaville-São Paulo 06455-010, desde donde se remitirá adicionalmente a BMS Biorepository, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ, 08534 EUA o a un proveedor de almacenamiento independiente que tenga la aprobación de BMS, para su análisis. Se pueden utilizar varias tecnologías para evaluar sus genes.

Consulte información detallada sobre confidencialidad, almacenamiento, y manejo y uso de sus muestras en las Secciones 5 y 16 de la Hoja de información para el participante del estudio de investigación principal.

IM101611 Subestudio opcional de ADN HIP-FCI maestra_V1_(31Ene2017)_México_V1.0_01Mar2017 Sitio Dr. Merayo (Administrative change a)

Handwritten signatures and initials on the right margin, including a large signature and a small mark at the bottom.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE Y FORMA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO PARA EL SUBESTUDIO OPCIONAL DE ANÁLISIS DEL ADN
(GENOTIPIFICACIÓN)



5) Posibles riesgos de los procedimientos del subestudio

Extracciones de sangre: La extracción de sangre podría causar dolor, irritación, hinchazón o sangrado en el sitio de punción con la aguja. También existe la posibilidad de desmayo o infección.

Análisis genéticos: En las pruebas genéticas, se estudia el material genético, ADN (ácido desoxirribonucleico), presente en las células del cuerpo. Los genes están formados por ADN, los cuales se pueden ver como instrucciones codificadas para construir las proteínas que son necesarias para que nuestros cuerpos funcionen correctamente. Las personas tienen diferentes códigos de ADN y heredan su código del ADN específico de sus padres. La investigación genética puede, por ejemplo, estudiar si un determinado gen o conjuntos de genes aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad o la posibilidad de responder a un tratamiento. El patrocinador y los investigadores pondrán en práctica medidas para minimizar la posibilidad de que los resultados de esta investigación genética puedan vincularse con usted. Sin embargo, siempre hay un riesgo remoto de que la información de su participación en el estudio pueda ser revelada y, si es así, afectar a usted o a su familia de manera negativa si un trastorno genético se descubre.

Sus muestras no se usarán para ningún propósito distinto del planeado inicialmente y para el cual usted ha otorgado su consentimiento. Sus muestras de sangre no se usarán ni se venderán para investigaciones que involucren la clonación humana (cultivo de tejidos humanos).

6) Beneficios

No se beneficiará por participar en este subestudio. En el futuro, la información de este subestudio podría ayudar a que los médicos predigan si un paciente se beneficiaría o no del medicamento del estudio. No tendrá acceso a ningún resultado de estas pruebas.

7) Compensación por lesión

Consulte la Sección 11, "Compensación por lesión", en la Hoja de información para el participante del estudio de investigación principal.

8) Pagos prorrateados

La muestra de sangre obtenida se considera como una "donación", y no recibirá pago alguno por su participación en este subestudio.

9) Participación voluntaria/retiro del subestudio

Su participación en este estudio es enteramente voluntaria. Todavía puede participar en el estudio principal si no desea ser parte de este subestudio opcional de análisis del ADN. Incluso si decide participar, tendrá la libertad de retirar en cualquier momento su consentimiento del subestudio sin tener que indicar razón alguna. Esto no afectará su atención médica futura de ninguna forma. Se respetará su decisión de no participar o de retirarse del subestudio, incluso si fue su representante legal quien otorgó el consentimiento. Si decide retirarse del subestudio, informe al médico del estudio <por escrito> si preferiría que se destruyera su muestra.

Tenga en cuenta que si refira su consentimiento para participar en el subestudio, solo se destruirá su muestra del estudio si todavía no se ha usado. Como se describe en las Secciones 5 y 16 de la Hoja

IM101611 Subestudio opcional de ADN HIP-FCI maestra_V1_(31Ene2017)_México_V1.0_01Mar2017 Sitio Dr. Merayo (Administrative change a)

MR6
[Handwritten signatures and initials]

**HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE Y FORMA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO PARA EL SUBESTUDIO OPCIONAL DE ANÁLISIS DEL ADN
(GENOTIPIFICACIÓN)**

de información para el participante del estudio principal, las muestras que queden después de que se efectúan los análisis específicos del estudio se conocerán como muestras residuales. A menos que usted lo decida de otra manera (como lo indica en su Forma de consentimiento informado del estudio de investigación principal), se podrían usar las muestras residuales para otras investigaciones actuales o futuras.

Consulte información adicional acerca de cómo se manejará su muestra del subestudio en las Secciones 5 y 16 de la Hoja de información principal para el participante del estudio de investigación principal.

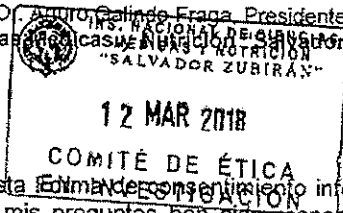
Si desea retirar su consentimiento para participar en el subestudio, informe al médico del estudio si desea retirar su consentimiento al uso de sus muestras residuales. El patrocinador de la investigación usará toda información procesada de sus muestras que se obtenga antes de que retire su consentimiento.

10) Confidencialidad, recopilación y uso de los datos del estudio

Se asignará un código único a su muestra y toda información relacionada con ella, y solo el médico del estudio o la persona que este designe podrán vincular dicho código con usted y con sus registros clínicos. Su nombre y la información que permita identificarlo se mantendrán en el centro del estudio y seguirán siendo confidenciales en todo momento, sin que se revelen en ningún reporte del estudio o publicación. La confidencialidad, almacenamiento y uso de su muestra obtenida para este subestudio y toda información acerca de usted que podría vincularse con la muestra se manejarán de la misma forma descrita para las muestras obtenidas en el estudio principal. Consulte información detallada sobre el estudio de investigación principal en la Sección 16 de la Hoja de información para el participante.

11) Preguntas/información

Si usted o su o sus representantes tienen preguntas sobre la información precedente, deben comunicarse con el médico del estudio al número de teléfono que se indica en la página uno de esta forma. Si usted o su o sus representantes tienen preguntas sobre sus derechos como paciente en relación con este subestudio, deben comunicarse con el Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" al Teléfono 5487-0900 Ext. 6101



12) FIRMA

- He leído y entiendo la información presentada en esta Forma de consentimiento informado. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción. Se me ha proporcionado el tiempo suficiente para decidir si deseo participar.
- Se me ha informado que la extracción de sangre para el análisis de las variaciones de ADN (genotipificación de ADN) en el día 1 es opcional. Estoy de acuerdo en que se extraiga la muestra.
- Recibiré un original firmado y fechado de este anexo de la Forma de consentimiento informado o FCI del subestudio.

IM101611 Subestudio opcional de ADN HiP-FCI maestra_V1_(31Ene2017)_México_V1.0_01Mar2017 Sitio Dr. Merayo (Administrative change a)

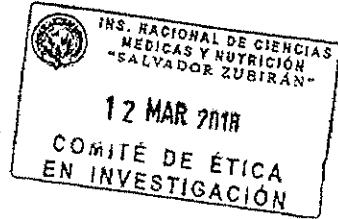
Handwritten signatures and initials on the right margin, including a large signature and a vertical signature.

Handwritten initials at the bottom right corner.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE Y FORMA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO PARA EL SUBESTUDIO OPCIONAL DE ANÁLISIS DEL ADN
(GENOTIPIFICACIÓN)

• ACEPTO LIBREMENTE PARTICIPAR EN ESTE SUBESTUDIO

Para su firma simultánea (es decir, en la misma fecha) por todas las partes:
Distribución: original para el médico del estudio, original para participante



_____ Nombre, en letra de imprenta (apellido, nombre) del participante	_____ Fecha (de puño y letra del participante)	_____ Firma
---	---	----------------

He informado completamente al participante sobre el estudio:

_____ Nombre de la persona <u>que obtiene</u> <u>el consentimiento</u> en letra de imprenta	_____ Fecha	_____ Firma
--	----------------	----------------

La información contenida en este documento de consentimiento informado le fue leída al participante del estudio o a su representante legalmente aceptable. Considero que él/ella comprende lo que se ha leído y explicado, y está aceptando libremente participar en el estudio. El participante o su representante han firmado o han puesto su marca en la línea de firma, arriba.

_____ Nombre del testigo imparcial 1*	_____ Fecha (escrita por el testigo)	_____ Firma
--	--	----------------

Dirección completa del testigo 1: _____

Relación con el paciente: _____

_____ Nombre del testigo imparcial 2*	_____ Fecha (escrita por el testigo)	_____ Firma
--	--	----------------

Dirección completa del testigo 1: _____

IM101611 Subestudio opcional de ADN HIP-FCI maestra_V1_(31Ene2017)_México_V1.0_01Mar2017 Sitio Dr. Merayo (Administrative change a)

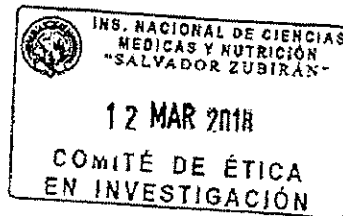
MRG.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE Y FORMA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO PARA EL SUBESTUDIO OPCIONAL DE ANÁLISIS DEL ADN
(GENOTIPIFICACIÓN)

Relación con el paciente: _____

Nombre del representante legalmente autorizado del participante**	Fecha (escrita por el representante legalmente autorizado del participante)	Firma
Indique la relación con el participante		

En cualquier momento dado, un individuo incapacitado puede rehusarse explícitamente a participar o solicitar su retiro del estudio clínico. El médico del estudio debe respetar esta solicitud.



IM101611 Subestudio opcional de ADN HIP-FCI maestra_V1_(31Ene2017)_México_V1.0_01Mar2017 Sitio Dr. Merayo (Administrative change a)

MRC
[Handwritten signatures and initials]

Anexo G/Annex G

Carta de Delegación de Facultades/ Letter concerning the Delegation of Powers



Bristol-Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V.

NOTIFICACIÓN DE DELEGACIÓN

Estudio: Protocolo No. IM101611 "Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept s.c. con el tratamiento estándar, comparado con el tratamiento estándar solo, para mejorar la actividad de la enfermedad en adultos con miopátia inflamatoria idiopática (MII) activa"(de aquí en adelante el "Estudio")

Patrocinador: "BMS" que incluye todas las Divisiones, Sociedades Relacionadas y Subsidiarias de Bristol-Myers Squibb Company, **Pablo Viard** es el patrocinador del Estudio que se lleva a cabo en el/los país(es) que se enumeran a continuación (de aquí en adelante el "Patrocinador")

CRO: **ICON Clinical Research, Ltd., South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, and its affiliate**
ICON Clinical Research Mexico S.A. de C.V., Barranca del Muerto No. 329 Piso 3 Col. San Jose Insurgentes, Distrito Federal, C.P. 03900, México
(de aquí en adelante, la "CRO")

País: **México** (de aquí en adelante, el "País")

La presente Notificación de Delegación confirma que se ha delegado a la CRO, la cual actúa por intermedio de sus funcionarios y signatarios debidamente autorizados, la facultad de colaborar con la realización del Estudio en País, tal como se mencionó anteriormente. De esta forma, el Patrocinador ha delegado deberes del patrocinador a la CRO, conforme a las cláusulas del Statement of Work, **Protocolo IM101611, Stage Gate 1.0**, celebrado entre Bristol-Myers Squibb y la CRO, cuya fecha de entrada en vigencia es el 24 Septiembre 2016, que incluye cualquier orden de trabajo que sea pertinente para el Estudio (el "Contrato con la CRO").

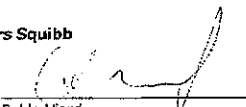
En virtud del Contrato Principal, el Patrocinador ha delegado a la CRO los deberes de preparar y presentar los documentos relacionados con el Estudio que sean necesarios para obtener la aprobación de parte de la Agencia Reguladora y del/ de los comité(s) de ética local(es) responsable(s) de revisar y aprobar la realización del Estudio en País. Asimismo, la colaboración puede incluir, sin carácter taxativo, determinadas funciones de monitoreo; la recopilación de formularios de Informe del caso (CRF); la importación y exportación de suministros clínicos, y drogas de estudio, equipos necesarios y materiales relacionados con el estudio; y, en general, la realización de todos los actos, incluso la negociación de acuerdos y consentimientos, necesarios a tal fin, en la medida de lo delegado en forma expresa a la CRO en virtud del Contrato celebrado con la CRO.

Sin perjuicio de lo que antecede, el Patrocinador delega por la presente a la CRO, de manera específica, la facultad de otorgar el Contrato de Estudio Clínico, y autoriza a la CRO para que celebre el contrato del centro, a favor de BMS, el Patrocinador, con los Investigadores y las Instituciones que participen en el Estudio mencionado anteriormente en México.

La CRO no podrá transferir la presente Notificación de Delegación a otras personas o entidades. En caso de contradicción entre las cláusulas de la versión en inglés y las cláusulas de la versión redactada en otro idioma de la presente Notificación de Delegación (si fuera preparada), prevalecerán las cláusulas de la versión en Inglés.

Atentamente,

Bristol-Myers Squibb

Firma: 
Nombre: Pablo Viard
Cargo: Representante Legal de BMS
Fecha: 07 MAR 2017

MAR 6

