

**AMENDMENT #1 TO THE COLLABORATION AGREEMENT**

This amendment N°1 (“**Amendment**”) supplements, which shall become effective as of February 21, 2019 (“**Effective Date**”) amends and is made part of the Collaboration Agreement dated December 5, 2018 (“**The Main Agreement**”) between **BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO S.R.L. DE C.V.** (“**The Sponsor**”), **INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**, (“**The Institute**”) and **FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALICO, M.D.** (“**The Investigator**”) serving as Principal Investigator, regarding the Protocol No. **IM101-611** 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 Myopathy (IIM)**,” (“**The Protocol**”), collectively “**The Parties**”.

WHEREAS, “**The Parties**” desire to amend and modify “**The Main Agreement**” as set forth below in order that the Agreement, as amended and modified, is acceptable to all “**The Parties**” for execution;

THEREFORE, in consideration of the premises and mutual covenants herein, “**The Parties**”, intending to be legally bound, agree that “**The Main Agreement**” shall be and is hereby amended and modified as follows:

1. As of the “**Effective Date**”, Annex C to “**The Main Agreement**” is hereby deleted and replaced in its entirety with Annex C-1 which is attached to this amending Agreement with tracked changes, which substitutes the insertion in “**The Main Agreement**”.
2. If the terms of “**The Main Agreement**”

**ENMIENDA N° 1 AL CONVENIO DE CONCENTRACION**

La presente Enmienda Nro. 1 (“**Enmienda**”), que entrará en vigencia a partir del 21 de Febrero de 2019 (“**Fecha de Vigencia**”) reforma y forma parte del Convenio de Concertación celebrado el 5 de Diciembre del 2018 (“**El Convenio Principal**”) entre **BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO S.R.L. DE C.V.** (“**The Sponsor**”); el **INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN** (“**El Instituto**”) y el **DR. FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALICO** (“**El Investigador**”) actuando como Investigador Principal; respecto del Protocolo Nro. **IM101-611** titulado: “**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**” (“**El Protocolo**”), (colectivamente, “**Las Partes**”).

CONSIDERANDO QUE, “**Las Partes**” tienen intención de enmendar y modificar “**El Convenio Principal**” según se establece a continuación, de tal manera de que el Convenio enmendado y modificado sea aceptable para todas “**Las Partes**” para su celebración;

POR LO TANTO, en virtud de las cláusulas del presente instrumento, “**Las Partes**”, con intención de que tenga carácter legal vinculante, acuerdan que “**El Convenio Principal**” se reforme de la siguiente manera:

1. A partir de la “**Fecha de Vigencia**”, el Anexo C de “**El Convenio Principal**” es eliminado y reemplazado en su totalidad por el Anexo C-1, el cual se adjunta a este Convenio modificadorio con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al inserto en “**El Convenio Principal**”.
2. En caso de que los términos del “**El**

<p>in any way conflict with or are otherwise inconsistent with the terms of this Amendment, then this "Amendment" shall govern and control.</p> <p>3. The above-referenced "<b>Main Agreement</b>" shall remain in full force and effect in accordance with all the terms and conditions thereof, modified only as specifically provided herein. "<b>The Main Agreement</b>", as amended and modified, constitutes the entire agreement and understanding between "<b>The Parties</b>".</p> <p>4. This "<b>Amendment</b>" is not effective until signed by all "<b>The Parties</b>".</p> <p>5. Except as expressly contained in this document, each and every one of the original conditions established in "<b>The Main Agreement</b>" and its annexes that were not subject to modification hereby continue to govern "<b>The Parties</b>".</p> <p>This document has been formalized in accordance with the provisions of the TWENTY SEVENTH clause of "<b>The Main Agreement</b>"</p> <p>"<b>The Parties</b>" recognize that this "<b>Amendment</b>" to the "<b>Main Agreement</b>" does not constitute a novation of the obligations contained in the Agreement and that there is no intent, error or violence or any void of consent in the solution of this instrument, therefore they agree on each and every one of their background, statements and clauses that integrate it.</p> <p>In the event that any of the obligations of this "<b>Amendment</b>" cannot be executed or is invalidated by any court of competent jurisdiction, the execution and validity of the remaining obligations will not be affected.</p> <p>This "<b>Amendment</b>" is an integral part of "<b>The Main Agreement</b>" and is signed in triplicate in Mexico City, on the 24th day of the month of</p>	<p><b>Convenio Principal</b>" de alguna forma difieran o sean inconsistentes con los términos de la presente "<b>Enmienda</b>", esta última prevalecerá.</p> <p>3. "<b>El Convenio Principal</b>" continuará en plena vigencia de conformidad con todas sus cláusulas, las cuales sólo se modificarán según se especifica en la presente. "<b>El Convenio Principal</b>" reformado constituye el acuerdo y entendimiento íntegro entre "<b>Las Partes</b>".</p> <p>4. Esta "<b>Enmienda</b>" no será efectiva hasta que no se encuentre firmada por todas "<b>Las Partes</b>".</p> <p>5. Salvo lo contenido expresamente en este documento, continúan rigiendo para "<b>Las Partes</b>", todas y cada una de las condiciones originales establecidas en "<b>El Convenio Principal</b>" y sus anexos que no fueron objeto de modificación por el presente.</p> <p>Este documento ha sido formalizado de acuerdo a lo establecido en la cláusula VIGESIMO SÉPTIMA de "<b>El Convenio Principal</b>"</p> <p>"<b>Las Partes</b>" reconocen que la presente "<b>Enmienda</b>" al "<b>Convenio Principal</b>", no constituye novación de las obligaciones contenidas en el Convenio y que no existe dolo, error ni violencia o algún vacío del consentimiento en la solución del presente instrumento, por lo que están de acuerdo en todos y cada una de sus antecedentes, declaraciones y cláusulas que lo integran.</p> <p>En el caso de que alguna de las obligaciones de esta "<b>Enmienda</b>" no pueda ser ejecutada o sea invalidada por cualquier tribunal de jurisdicción competente, la ejecución y validez de las obligaciones restantes no se verá afectada.</p> <p>Esta "<b>Enmienda</b>" forma parte integrante de "<b>El Convenio Principal</b>" y se firma por triplicado en la Ciudad de México, a los 24</p>
---	---

MRC

October of the year two thousand nineteen.


días del mes de Octubre del año dos mil diecinueve.

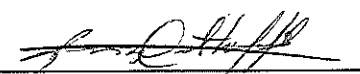
IN WITNESS WHEREOF, "The Parties" hereto, by their duly authorized representatives, have executed this Amendment #1 to "The Main Agreement".

EN PRUEBA DE CONFORMIDAD, "Las Partes" del presente, mediante sus representantes con la debida autorización, han otorgado la presente Enmienda Nro. 1 al "Convenio Principal"

**ON BEHALF OF THE SPONSOR**

**POR EL PATROCINADOR**

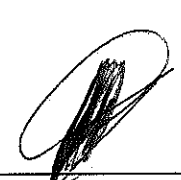
By:   
Name: Ingrid Osthoff Rueda  
Title: Legal Representative


Firma:   
Nombre: Ingrid Osthoff Rueda  
Cargo: Representante Legal


**ON BEHALF OF THE INSTITUTE**

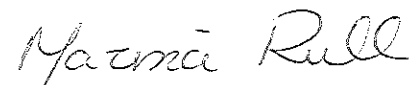
**POR EL INSTITUTO**


By:   
Name: David Kershenobich Stalnikowitz, M.D.  
Title: Managing Director

Firma:   
Nombre: Dr. David Kershenobich Stalnikowitz  
Cargo: Director General

By:   
Name: Gerardo Gamba Ayala, M.D.  
Title: Research Director

Firma:   
Nombre: Dr. Gerardo Gamba Ayala  
Cargo: Director de Investigación


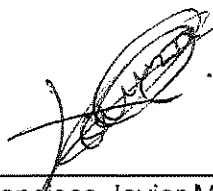


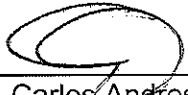
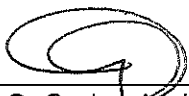
By:   
Name: Marina Rull Gabayet, M.D.  
Title: Head of the Department of Immunology and Rheumatology

Firma:   
Nombre: Dra. Marina Rull Gabayet  
Cargo: Jefe del Departamento de Inmunología Y Reumatología





MRG

<p><b>ON BEHALF OF THE INVESTIGATOR</b></p> <p>By:  Name: Francisco Javier Merayo Chalico</p>	<p><b>POR EL INVESTIGADOR</b></p> <p>Firma:  Nombre: Francisco Javier Merayo Chalico</p>
<p><b>LEGAL REVIEW</b></p> <p>By:  Name: Ms. Lizet Orea Mercado Title: Head of Legal Department</p>	<p><b>REVISIÓN JURÍDICA</b></p> <p>Firma:  Nombre: Lic. Lizet Orea Mercado Cargo: Jefe de Departamento Asesoría Jurídica</p>
<p><b>ADMINISTRATIVE/FINANCIAL APPROVAL</b></p> <p>By:  Name: Mr. Carlos Andres Osorio Pineda Title: Director of Administration</p>	<p><b>VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO</b></p> <p>Firma:  Nombre: L.C. Carlos Andres Osorio Pineda Cargo: Director de Administración</p>



MAR6

**Anexo C-1**  
 Use of the Funds  
 Payment Schedule  
 IM101-611

**Annex C-1**  
 Uso de los Recursos  
 Calendario de pagos  
 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)**

**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**

**SPONSOR: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY**

**PATROCINADOR: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY**

**INVESTIGATOR: Francisco Javier Merayo Chalico**

**INVESTIGADOR: Javier Merayo Chalico**

**PAYEE: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Salvador Zubirán**  
 Av. Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI C.P. 14080 México Distrito Federal - México

**BENEFICIARIO: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Salvador Zubirán**  
 Av. Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI C.P. 14080, Ciudad de México - México

Account name: **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Salvador Zubirán**  
 Account Type: Checks  
 Country: **México**  
 Account Number: 0129031085  
 CLABE: **0211 8000 1290 3108 51**  
 SWIFT/ BIC Code: BIMEMXMM  
 Bank Name: HSBC México S.A.  
 Bank Address: Periférico Sur 4124, Col. Jardines del Pedregal C.P. 01900, México D.F.  
 Country: México  
 Tax ID# (RFC): **INC710101RH7**

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

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

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

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

MR6

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.

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.

**I. Payment Schedule**

Subject Care	
Subject Cost - 24 Weeks Treatment	\$95,290.00 MNX
Subjects Treated - 24 Weeks Treatment	2
Subject Cost - Open Label	\$45,571.00 MNX
Subjects Treated - Open Label	2
Subject Cost - Follow Up	\$7,797.00 MNX
Subjects Treated - Follow Up	2
Start-up fee	\$38,348.00MNX
Reimbursable Costs Subtotal	\$184,719 MNX
<b>Grant Total (MXN)</b>	<b>\$520,382.00 MNX</b>

**I. Calendario de Pagos**

Atención del sujeto	
Costo del sujeto - Tratamiento de 24 semanas	\$95,290.00 MNX
Sujetos tratados: tratamiento de 24 semanas	2
Costo del sujeto: etiqueta abierta	\$45,571.00 MNX
Sujetos tratados: etiqueta abierta	2
Costo del sujeto: seguimiento	\$7,797.00 MNX
Sujetos tratados: seguimiento	2
Cuota inicial	\$38,348.00MNX
Subtotal de costos reembolsables	\$184,719 MNX
<b>Importe total (MXN)</b>	<b>\$520,382.00 MNX</b>

**24 Weeks Treatment**

Visit	Cost
Initial Screening Visit	\$15,694.00 MNX
Day 01	\$13,674.00 MNX
Day 29	\$10,666.00 MNX
Day 57	\$8,374.00 MNX
Day 85	\$12,204.00 MNX
Day 113	\$10,666.00 MNX
Day 141	\$10,666.00 MNX
Day 169	\$13,346.00 MNX
<b>Total</b>	<b>\$95,290.00 MNX</b>

**Tratamiento de 24 semanas**

Visita	Costo
Visita de selección inicial	\$15,694.00 MNX
Día 01	\$13,674.00 MNX
Día 29	\$10,666.00 MNX
Día 57	\$8,374.00 MNX
Día 85	\$12,204.00 MNX
Día 113	\$10,666.00 MNX
Día 141	\$10,666.00 MNX
Día 169	\$13,346.00 MNX
<b>Total</b>	<b>\$95,290.00 MNX</b>

**Open Label**

Visit	Cost
Day 169b	\$1,154.00 MNX
Day 197	\$8,711.00 MNX
Day 225	\$1,367.00 MNX
Day 253	\$10,248.00 MNX
Day 281	\$1,367.00 MNX
Day 309	\$8,711.00 MNX
Day 337	\$1,367.00 MNX

**Etiqueta abierta**

Visita	Costo
Día 169b	\$1,154.00 MNX
Día 197	\$8,711.00 MNX
Día 225	\$1,367.00 MNX
Día 253	\$10,248.00 MNX
Día 281	\$1,367.00 MNX
Día 309	\$8,711.00 MNX
Día 337	\$1,367.00 MNX

Day 365	\$12,646.00 MNX
<b>Total</b>	<b>\$45,571.00 MNX</b>

Día 365	\$12,646.00 MNX
<b>Total</b>	<b>\$45,571.00 MNX</b>

Follow Up	
Visit	Cost
56 Days after last dose	\$3,899.00 MNX
112 Days after last dose	\$3,899.00 MNX
<b>Total</b>	<b>\$7,797.00 MNX</b>

Seguimiento	
Visita	Costo
56 días después de la última dosis	\$3,899.00 MNX
112 días después de la última dosis	\$3,899.00 MNX
<b>Total</b>	<b>\$7,797.00 MNX</b>

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)	\$15,694.00 MNX	4	\$62,776.00 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	\$12,780.00 MNX	2	\$25,560.00 MNX
8.	MRI Thigh SS	\$25,288.00 MNX	3	\$75,864.00 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
<b>Subtotal:</b>				<b>\$184,719.00 MNX</b>

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	\$62,776.00 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	\$25,560.00 MNX
8.	SE de RM del muslo	\$22,938.00 MNX	3	\$75,864.00 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
<b>Subtotal:</b>				<b>\$184,719.00 MNX</b>

\*units allocated are estimates only

\*las unidades asignadas son estimaciones solamente

I. Payments for Subject Visits

II. Pagos por visitas de sujetos

a. SPONSOR or its designee are is not obligated to pay for any additional Study

a. El PATROCINADOR o su designado no están obligados a pagar por ningún Sujeto

MRG

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.

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

- 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 pagar visitas completadas solamente. El PATROCINADOR o su designado tendrán absoluta discreción para determinar si cada visita fue completada o no.
- d. En el caso de sujetos que interrumpan 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. 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.

MRC



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

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

**IV. Final Payment**

- 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 ("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.
- c. Final financial reconciliation will occur within 90 days after completion of the study

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

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

**IV. Pago final**

- 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") 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. La conciliación financiera final tendrá lugar en los 90 días después de la finalización del

*(Handwritten signatures and initials on the right margin)*

*(Handwritten initials MR6)*

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.

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 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

**V. Fármaco(s) del estudio**

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

**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. Invoices should include the following information:

- 1. Invoice Number, Protocol Number, Site Number, Name of INSTITUTION, Name of INVESTIGATOR, Name and address of Payee.

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

- i. Las facturas deben incluir la siguiente información:

- 1. Número de factura, número de protocolo, número de centro, nombre de la INSTITUCIÓN, nombre del INVESTIGADOR, nombre y dirección del beneficiario.

- 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:

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

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

v. Payments will be generated under the Agreement via bank transfer to the following 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  
 Tax ID#: **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

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.

vii. **TB Test**

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

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

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**  
 Av. Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI C.P. 14080 México Distrito Federal - México  
 N.º de identificación tributaria: **INC710101RH7**

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. **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. **Prueba de TB**

*[Handwritten signatures and initials on the right margin]*

*[Handwritten initials 'MRG' and a signature]*

1. If the Site has a TB Test done locally, instead of centrally, the site will be reimbursed the amount listed in the Payment Schedule, upon receipt of a clear and itemized invoice.

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

**viii. Prueba de embarazo en suero**

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.

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)**

**ix. PFP (Pruebas de función pulmonar)**

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.

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.

**x. Muscle Biopsy Sub Study**

**x. Sub-estudio de biopsia de músculo**

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.

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**

**xi. Sub-estudio de RM de muslo**

1. Sites that have Subjects 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.

1. Los centros que tengan 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**

**xii. Visitas de seguridad no programadas**

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.

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)**

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

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

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 pre-aprobada 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 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, re-aprobaciones 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 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.

**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 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

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]* MRE

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**.

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.

adjuntarse **una copia** (si corresponde) a la Factura para el procesamiento del pago.

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. 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:**

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

**VII. Términos y condiciones adicionales:**

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 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.