

<p>FIRST AMENDING AGREEMENT (“AMENDING AGREEMENT”) TO AGREEMENT NUMBER INCMN/108/8/PI/33/18 DATED 18 JUNE 2018, ENTERED INTO BY THE FIRST PARTY INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, HEREINAFTER REFERRED TO AS “THE INSTITUTE”, HERE REPRESENTED BY ITS MANAGING DIRECTOR, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, FOR THE SECOND PARTY, REATA PHARMACEUTICALS, INC. HEREINAFTER REFERRED TO AS “THE SPONSOR”, HERE REPRESENTED BY DR. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID IN THEIR CAPACITY AS “THE CRO”, AND WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DR. TATIANA SOFÍA RODRIGUEZ, IN HER CAPACITY AS PROJECT COORDINATOR AND PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER “THE INVESTIGATOR”, WHEN THEY ARE JOINTLY NAMED, WILL BE REFERRED TO AS “THE PARTIES”, IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING BACKGROUND, DEFINITIONS AND CLAUSES:</p>	<p>PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO (“CONVENIO MODIFICATORIO”) AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN NÚMERO INCMN/108/8/PI/33/18 DE FECHA 18 DE JUNIO DE 2018, 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, REATA PHARMACEUTICALS, INC. EN ADELANTE “EL PATROCINADOR”, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR EL DR. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID EN SU CALIDAD DE “LA CRO”, Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ, EN SU CALIDAD DE COORDINADORA DEL PROYECTO E INVESTIGADORA PRINCIPAL, EN ADELANTE “LA INVESTIGADORA”, CUANDO SE LES DENOMINARÁ “LAS PARTES”, AL TENOR DE LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:</p>
<p style="text-align: center;">BACKGROUND</p>	<p style="text-align: center;">ANTECEDENTES</p>
<p>1. “THE PARTIES” entered into Cooperation Agreement INCMN/108/8/PI/33/18, dated 18 June 2018, hereinafter “THE MAIN AGREEMENT”, the purpose of which is the conduct of the clinical research study entitled: “AN EXTENDED ACCESS PROGRAM TO ASSESS LONG-TERM SAFETY OF BARDOXOLONE METHYL IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION” with number protocol 402-C-1602, which is carried out under the supervision of “THE INVESTIGATOR”.</p>	<p>1. “LAS PARTES” celebraron el Convenio de Concertación INCMN/108/8/PI/33/18 con fecha 18 de junio de 2018, en adelante “EL CONVENIO PRINCIPAL”, cuyo objeto es el desarrollo del estudio de investigación clínica titulado: “UN PROGRAMA DE ACCESO EXTENDIDO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE METIL BARDOXOLONE EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR” con número de protocolo 402-C-1602 el cual se lleva a cabo bajo la supervisión de “LA INVESTIGADORA”.</p>
<p>2. Pursuant to CLAUSE FOUR of “THE MAIN AGREEMENT”, this has been in force since the date of signature of this document, since it was agreed for 5 (five) years from the date of its signature.</p>	<p>2. De conformidad con la CLÁUSULA CUARTA de “EL CONVENIO PRINCIPAL”, éste se encuentra vigente a la fecha de firma del presente documento, pues se pactó a 5 (cinco) años a partir de la fecha de su firma.</p>
<p>3. In Clause TWENTY-SEVEN, “THE PARTIES” agree that, in order to amend this Agreement,</p>	<p>3. En la Cláusula VIGÉSIMA SÉPTIMA, “LAS PARTES” acuerdan que, para modificar el presente Convenio, deberá hacerse por escrito</p>



Handwritten signatures and initials:
 A
 MRG
 WJW

<p>this must be done in writing and signed by duly authorized representatives of "THE PARTIES".</p>	<p>y firmado por los representantes debidamente autorizados de "LAS PARTES".</p>
<p>RECITALS</p>	<p>DECLARACIONES</p>
<p>I. "THE INSTITUTE" declares through its General Manager:</p>	<p>I. "EL INSTITUTO" declara a través de su Director General:</p>
<p>I.1 On the date on which it acts, the powers with which it signed "THE MAIN AGREEMENT" and shall sign this amendment agreement, which are the same and have not been revoked or modified.</p>	<p>I.1 Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL" y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.</p>
<p>I.2 It ratifies each and every one of the statements of "THE MAIN AGREEMENT" and that under said terms it has the necessary powers to sign this document, which at the date of execution of this resolution of wills have not been revoked or modified.</p>	<p>I.2 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL" y que en dichos términos cuenta con las facultades necesarias para suscribir el presente documento, mismas que a la fecha de celebración de este acuerdo de voluntades no le han sido revocadas ni modificadas.</p>
<p>II. "THE SPONSOR" declares through its Legal Representative:</p>	<p>II. "EL PATROCINADOR" declara a través de su Representante Legal:</p>
<p>II.1 On the date on which it acts, the powers with which it signed "THE MAIN AGREEMENT" and shall sign this amendment agreement, which are the same and have not been revoked or modified.</p>	<p>II.1 Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL" y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.</p>
<p>II.2 That it ratifies each and every one of the statements of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>II.2 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>II.3. That to make the contributions corresponding to the realization of "THE PROTOCOL" designates the company Greenphire, which intervenes with the powers conferred on it in the document attached to this Instrument as Annex F.</p>	<p>II.3. Que para efectuar las aportaciones correspondientes a la realización de "EL PROTOCOLO", "EL PATROCINADOR" designa a la compañía Greenphire, como agente pagador del estudio. el cual interviene con las facultades que se le confiere en el documento que se anexa al presente Instrumento como Anexo F.</p>
<p>III. "THE PRINCIPAL INVESTIGATOR" declares:</p>	<p>III. "LA INVESTIGADORA PRINCIPAL" declara:</p>
<p>III.1. That he/she ratifies each and every one of his/her statements of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>III.1. Que ratifica todas y cada una de sus declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>


 MRG

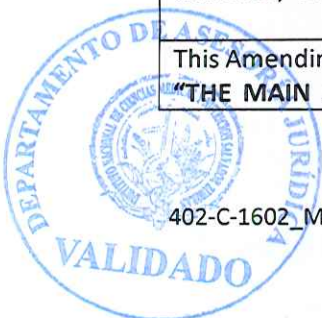



)

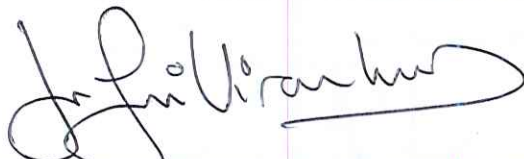
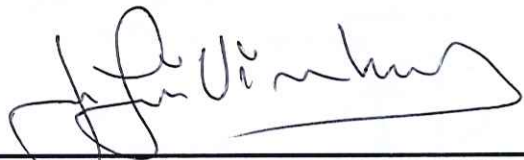




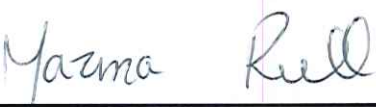

<p>IV. "THE PARTIES" jointly state:</p>	<p>IV. "LAS PARTES" conjuntamente declaran:</p>
<p>IV.1. That, except as indicated in this Agreement, the contents of "Declarations" and "Clauses" are expressly understood and ratified as under "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>IV.1. Que con excepción de lo señalado en el presente convenio, se conocen y ratifican expresamente lo acordado en los capítulos de "Declaraciones" y "Cláusulas" que conforman "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>IV.2. This agreement is entered into on the basis of CLAUSE THREE of "THE MAIN AGREEMENT", in this clause "THE PARTIES" provided that "THE SPONSOR" deliver to "THE INSTITUTE" the resources to carry out "THE PROTOCOL" in accordance with the amounts and deadlines established in the use of resources as set out in ANNEX C, which forms an integral part of "THE MAIN AGREEMENT"</p>	<p>IV.2. El presente convenio se suscribe con fundamento en la CLÁUSULA TERCERA de "EL CONVENIO PRINCIPAL", en ésta cláusula "LAS PARTES" estipularon que "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 de "EL CONVENIO PRINCIPAL"</p>
<p>Having stated the above, "THE PARTIES" here appearing acknowledge one another's capacity to enter into this Amending Agreement, subject to the following:</p>	<p>Expuesto lo anterior, "LAS PARTES" se reconocen la personalidad con que comparecen a la celebración del presente Convenio Modificatorio, sujetándose a las siguientes:</p>
<p style="text-align: center;">CLAUSES :</p>	<p style="text-align: center;">CLÁUSULAS :</p>
<p>FIRST. AMENDMENT ANNEX A: "THE PARTIES" agree to amend the authorizations contained in Annex A of "THE MAIN AGREEMENT", within which the documents approved for the conduct of "THE PROTOCOL" are authorized.</p>	<p>PRIMERA. MODIFICACIÓN ANEXO A: "LAS PARTES" convienen en modificar las autorizaciones contenidas en el Anexo A de "EL CONVENIO PRINCIPAL", dentro de las cuales se autorizan los documentos aprobados para llevar a cabo "EL PROTOCOLO".</p>
<p>Attached to this Amending Agreement is Annex A with the specified additions, which replaces the one inserted in "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>Se adjunta a este Convenio modificatorio el Anexo A con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al insertado en "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>SECOND. AMENDMENT ANNEX C: "THE PARTIES" agree to amend the contribution amounts specified in Annex C of "THE MAIN AGREEMENT", which establishes the cost estimate for the conduct of "THE PROTOCOL".</p>	<p>SEGUNDA. MODIFICACIÓN ANEXO C: "LAS PARTES" convienen en modificar los montos de las aportaciones especificadas el Anexo C de "EL CONVENIO PRINCIPAL", el cual establece el presupuesto para llevar a cabo "EL PROTOCOLO".</p>
<p>These contributions shall be payable at the exchange rate on the day on which the supply is made by the Greenphire company.</p>	<p>Dichas aportaciones serán pagaderas al tipo de cambio del día en que se efectúe el suministro por parte de la empresa Greenphire.</p>
<p>Attached to this Amending Agreement is Annex C with the specified additions, which replaces the one inserted in "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>Se adjunta a este Convenio modificatorio el Anexo C con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al insertado en "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>



<p>THIRD. AMENDMENT ANNEX D: "THE PARTIES" agree to amend the authorizations contained in Annex D of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>TERCERA. MODIFICACIÓN ANEXO D: "LAS PARTES" convienen en modificar las autorizaciones contenidas en el Anexo D de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>Attached to this Amending Agreement is Annex D with the specified additions, which replaces the one inserted in "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>Se adjunta a este Convenio modificatorio el Anexo D con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al insertado en "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>FOURTH AMENDMENT ANNEX E: "THE PARTIES" agree to amend the informed consent forms approved in the authorization of Cofepris No. 183300912X3453/2019 contained in Annex E of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>CUARTA. MODIFICACIÓN ANEXO E: "LAS PARTES" convienen en modificar los formatos de Consentimiento Informado aprobado en la autorización de Cofepris No. 183300912X3453/2019 contenidos en el Anexo E de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>Attached to this Amending Agreement is Annex E with the specified additions, which replaces the one inserted in "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>Se adjunta a este Convenio modificatorio el Anexo E con las adiciones señaladas, mismo que sustituye al insertado en "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>Upon its execution, this Amending Agreement shall form part of the "MAIN AGREEMENT" and will be incorporated in this document by way of reference. Except as otherwise provided, all other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amending Agreement, the terms of this Amending Agreement shall prevail.</p>	<p>A partir de su formalización, el presente Convenio Modificatorio formará parte del "CONVENIO PRINCIPAL" y se incorporará en el presente documento a modo de referencia. Excepto se estipule lo contrario, todos los demás términos y condiciones del Convenio conservarán su plena vigencia y efecto. En caso de que surja cualquier conflicto entre los términos del Convenio y este Convenio Modificatorio, prevalecerán los términos de este Convenio Modificatorio.</p>
<p>FIFTH. EFFECTIVE TERM. This document shall enter into force from the date of its signature and shall remain in force for the period mentioned in Clause FORTH of "THE MAIN AGREEMENT".</p>	<p>QUINTA. VIGENCIA. El presente documento entrará en vigor a partir de la fecha de su firma y estará vigente durante el plazo mencionado en la Cláusula CUARTA de "EL CONVENIO PRINCIPAL".</p>
<p>SIXTH. Except as expressly set out in this document, "THE PARTIES" remain bound to each and every one of the original terms set out in the "MAIN AGREEMENT" and its annexes, which were not amended by this Amending Agreement.</p>	<p>SEXTA. Salvo el contenido expreso en este documento, continúan rigiendo para "LAS PARTES", todas y cada una de las condiciones originales establecidas en "EL CONVENIO PRINCIPAL" y sus anexos que no fueron objeto de modificación por el presente Convenio Modificatorio.</p>
<p>SEVENTH. "THE PARTIES" recognize that this amending agreement does not constitute an extinction of the obligations set down in the agreement and that there is no malice, error, or violence, or any omission in the consent in the solution of this document, therefore they accept all and every one of its statements and clauses.</p>	<p>SÉPTIMA. "LAS PARTES" reconocen que el presente convenio modificatorio, 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 Convenio en todas y cada una de sus declaraciones y cláusulas que lo integran.</p>
<p>This Amending Agreement forms an integral part of "THE MAIN AGREEMENT" and is signed in three</p>	<p>El presente convenio modificatorio forma parte integrante de "EL CONVENIO PRINCIPAL" y se</p>

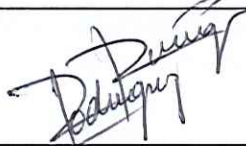
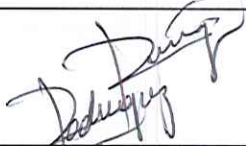






[Handwritten signature]
[Handwritten initials] MRG
[Handwritten initials] DRW

counterparts in Mexico City, on December 29 th , two thousand twenty.	firma por triplicado en la Ciudad de México, el 29 de diciembre de dos mil veinte.
BY "THE SPONSOR"	POR "EL PATROCINADOR"
 DR. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID LEGAL REPRESENTATIVE	 DR. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID REPRESENTANTE LEGAL
BY "THE INSTITUTE"	POR "EL INSTITUTO"
 DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ GENERAL DIRECTOR	 DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ DIRECTOR GENERAL
 DR. GERARDO GAMBA AYALA RESEARCH DIRECTOR	 DR. GERARDO GAMBA AYALA DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN
 DRA. MARINA RULL GABAYET DEPARTAMENT OF IMMUNOLOGY AND RHEUMATOLOGY	 DRA. MARINA RULL GABAYET DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA



MRG
JL
R

 DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA PRINCIPAL INVESTIGATOR		 DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA INVESTIGADORA PRINCIPAL	
REVISIÓN JURÍDICA  LCDA. LIZET OREA MERCADO JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO  L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN	REVISIÓN JURÍDICA  LCDA. LIZET OREA MERCADO JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO  L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE REATA PHARMACEUTICALS, INC.Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

THE SIGNATURES PREVIOUS TO THIS DOCUMENT CORRESPOND TO THE FIRST AMENDING CONCERTATION AGREEMENT TO CARRY OUT A PROJECT, OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH BY REATA PHARMACEUTICALS. OF MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION SALVADOR ZUBIRÁN.


 MRC




Annex A: Favorable opinión of the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios through its Comisión de Autorización Sanitaria

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



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



Ámbito de Competencia de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

PPD MÉXICO, S.A. DE C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 730 Piso 7, Col. Del Valle,
C.P. 03100, Benito Juárez, Ciudad de México.

173300410A0072/2017
Ciudad de México, México a 16 de junio de 2017

En respuesta a solicitud con número de ingreso 173300410A0072, de fecha 08 de mayo de 2017 recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo tercero, 8º, 14º y 16º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 17º, 39º fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, 1º, 2º, 3º, 15º, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4º fracción III, 13º Apartado A fracciones IX y X, 17º bis fracción IV, 102º, 194º último párrafo, 194º bis, 204º, 252º, 315º, 316º, 317º, 317º bis, 317º bis 1, 318º y 319º del Título Décimo Cuarto, 358º y 371º de la Ley General de Salud; 1º, 2º inciso C fracción X y 36º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 21º, 22º, 62º, 64º, 67º, 73º, 98º y 115º fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 1º, 155º, 156º y 164º del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracciones I inciso b, V, VII y XII, 4º fracción I inciso c y 14º fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7º, 8º, 9º, 10º y 11º del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria publicado en el Diario Oficial el día 01 de julio de 2013.

Se autoriza la conducción del protocolo de investigación

Título: "Un programa de acceso extendido para evaluar a seguridad a largo plazo de Metil Eteroxolone en pacientes con Hipertensión Pulmonar"
No. de protocolo: 402-C-1602
Patrocinador: Reata Pharmaceuticals, Inc.

Centro de investigación participante:

1) Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Dirección: Av. Francisco I. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Miras Centro, CP. 64460, Monterrey, Nuevo León

Urgencias médicas Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Dirección: Ave. Francisco I. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Miras Centro, CP. 64460 Monterrey, Nuevo León

Investigador principal: Dr. Roberto Mercado Longoria

Comité de Ética en Investigación (CEI): Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Dirección: Francisco Ignacio Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Miras Centro, CP. 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

Avalado por: Dr. José Gerardo Garza Laal, Presidente del Comité.

Fecha: 07 de abril de 2017

Comité de Investigación (CI): Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Dirección: Francisco Ignacio Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Miras Centro, CP. 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

Avalado por: Dr. C. Guillermo Elizondo Rojas, Presidente del Comité.

Fecha: 07 de abril de 2017

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

- 1. Protocolo 402-C-1602 versión 2.0 en español de fecha 05 de Enero 2017
- 2. Manual del Investigador Metil Eteroxolone, versión 3, en español, de fecha 18 de octubre de 2016

Handwritten initials: N /

Chilpancingo No. 14, Col. Nicolás, Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810

CAS/0458/401/PO/01-F0V
1 de 3

Handwritten signature:

Handwritten initials: ARG, JW, ER

Stamp:

Stamp text: COF 129627

Page number: Página 7 de 23

Watermark: PPD LEGAL



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



Acta del Gobierno de la Promoción de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

PPD MÉXICO, S.A. DE C.V.
 Av. Insurgentes Sur No. 730 Piso 7, Col. Del Valle,
 C.P. 03100, Benito Juárez, Ciudad de México.

173300410A0072/2017

Ciudad de México, México a 16 de junio de 2017

3. Información para Participantes y Forma de Consentimiento Informado_Mexico_Español_ICF_v2.2_04Abr2017_Dr Mercado_Sito no 01311
4. Información para la pareja embarazada y el recién nacido_Mexico_Español Pareja embarazada y recién nacido_ICF_v1.2_04Abr2017_Dr Mercado_Sito no 01311.
5. Información para el Varón Participante y su pareja Femenina_Mexico_Español Varón participante, su pareja femenina y su hijo recién nacido_ICF_v1.2_04Abr2017_Dr Mercado_Sito no 01311
6. Información para la mujer participante y su pareja_Mexico_Español Mujer participante, su pareja y su hijo recién nacido_ICF_v1.2_04Abr2017_Dr Mercado_Sito no. 01311

Se da acuse de recibo del (los) siguiente(s) documento(s) que serán utilizado(s) en el (los) centro(s) de investigación arriba citados:

7. Guía para determinar el peso. Instrucciones para que los pacientes se pesen en el hogar. Todos los sujetos del estudio (excepto E E U U), Versión no. 1.1 del 30 Enero 2017.
8. Diario del sujeto. Versión 1.0 del 19 enero 2017.
9. Borg CR10 Scale, Gunnar Borg, 1996, 2004, 2008, Spanish_Español
10. Tarjeta del paciente Versión 2.0.0_Mexico_17Ene2017

Objetivo principal: Proporcionar tratamiento continuado de etiqueta abierta con Metil Bardoxolone como parte del programa de acceso extendido mientras se recopilan datos sobre la seguridad y la tolerabilidad de Metil Bardoxolone

Diseño del estudio: Estudio de etiqueta abierta, fase IIIa, de acceso extendido al medicamento que evaluará la seguridad y la tolerabilidad de Metil Bardoxolone en pacientes con Hipertensión Pulmonar que participaron anteriormente en estudios clínicos controlados con Metil Bardoxolone.

Los pacientes calificados recibirán Metil Bardoxolone una vez al día hasta que el fármaco esté disponible a través de canales comerciales o hasta el retiro del paciente, lo que ocurra primero. Todos los pacientes en el estudio seguirán el mismo cronograma de visitas y evaluaciones. Se programarán evaluaciones presenciales de los pacientes durante el tratamiento. Los pacientes también serán evaluados por contacto telefónico. El Día 1 de este estudio de acceso extendido debe ocurrir el mismo día de la última visita del estudio clínico controlado. Las evaluaciones requeridas tanto para la última visita en el estudio controlado y el Día 1 de este estudio solo deben completarse una vez.

Grupo único	Forma Farmacéutica y concentración	Vía de administración	Intervalo de administración y dosis	Duración del tratamiento por sujeto
Metil Bardoxolone	10 mg capsulas**	oral	1 capsula al día	Hasta que el fármaco este disponible comercialmente o hasta el retiro del paciente

**Se permite la disolución ocasional de la dosis hasta 5 mg durante el estudio, si está clínicamente indicado.

Metil bardoxolone se presenta en capsulas con una concentración de 5 mg y 10 mg

Tamaño de muestra: La cantidad de pacientes se determinará de acuerdo con aquellos que hayan cumplido con el tratamiento y que hayan participado anteriormente en estudios clínicos con Metil bardoxolone. En México se planea incluir a 10 sujetos.

Pruebas o procedimientos: Bioquímica clínica. Pruebas de la función hepática. Prueba de terminal de 6 minutos. Muestras de sangre para la determinación de autoanticuerpos. Mediciones de signos vitales. Pruebas de la función pulmonar. Hipertensión arterial pulmonar (HAP), BNP, péptido natriurético de tipo B y NT-proBNP, minutos. Prueba de embarazo.

CAS/CAS/PICT/PO/17/03
 2 de 3

Quilómetro 14. Carretera Napoles-Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810

COF 129628

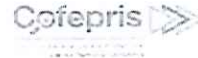


[Handwritten signatures and initials]

SALUD



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



Vía del Celerario de la Procuraduría de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

PPD MÉXICO, S.A. DE C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 730 Piso 7, Col. Del Valle,
C.P. 03100, Benito Juárez, Ciudad de México.

173300410A0072017

Ciudad de México, México a 16 de junio de 2017

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para fines oculares permanentes, ni mortales

Los listados que integran la solicitud de autorización solo se consideran de conocimiento y no de autorización

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

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

Deberá registrar la información complementaria de su investigación a través del portal del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) en la sección de "protocolos de investigación en seres humanos" disponible en la página web de COFEPRIS, en un plazo no mayor a 5 días hábiles a partir de la recepción del presente.

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

SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCION
COMISIONADO DE AUTORIZACION SANITARIA

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO

AT

MRC

Calles No. 14, Col. Narayán, Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03510

CAS-CAS-PRO-001015-02



COF-129629

Página 9 de 23

SALUD



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



"Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

PPD México, S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur, No. 730, Piso 7.
Col. Del Valle, C.P. 03100,
Benito Juárez, Ciudad de México.

173300912X1777/2017

Ciudad de México, México a 15 de septiembre de 2017

En respuesta a solicitud con número de ingreso 173300912X1777, de fecha 03 de julio de 2017 recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto, 6º, 14º y 16º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17º, 32º fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1º, 2º, 3º, 15º, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4º fracción III, 13º Apartado A fracciones IX y X, 17º bis fracción IV, 102º, 194º último párrafo, 194º bis, 204º, 262º, 315º, 316º, 317º, 317º bis, 317º bis 1, 318º y 318º del Título Decimo Cuarto, 358º y 371º de la Ley General de Salud; 1º, 2º inciso C fracción X y 36º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 21º, 22º, 62º, 64º, 67º, 75º, 98º y 116º fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1º, 155º, 156º y 184º del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4º fracción II inciso c y 14º fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7º, 8º, 9º, 10º y 11º del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el 01 de julio de 2013.

Se autoriza la inclusión del centro para el protocolo de investigación:

Título	Un programa de acceso extendido para evaluar la seguridad a largo plazo de Metil Bardoiclone en pacientes con Hipertensión Pulmonar
No. de protocolo	402-C-1602
Patrocinador	Reata Pharmaceuticals, Inc
Autorización Inicial	173300410A0072/2017.

Centro(s) de investigación participante(s):

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.**
Dirección: Av. Vasco de Quiroga No.15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Urgencias médicas: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.
Dirección: Av. Vasco de Quiroga No.15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México
Investigador principal: Dra. Tatiana Sofía Rodríguez Reyna
Comité de Ética en Investigación (CEI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.
Dirección: Av. Vasco de Quiroga No.15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México
Avalado por: Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del Comité.
Fecha: 06 de junio de 2017.
Comité de Investigación (CI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.
Dirección: Vasco de Quiroga No.15, Col. Sección XVI, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México
Avalado por: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Presidente del Comité.
Fecha: 06 de junio de 2017.

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

- Información para Participantes y Forma de Consentimiento Informado_Mexico_Español_ICF_v2.1_16Feb2017_Dra. Rodríguez_Sitio no 01314
- Información para la pareja embarazada y el recién nacido_ Mexico_Español_Pareja embarazada y recién nacido_ICF_v1.1_16Feb2017_Dra. Rodríguez_Sitio no 01314.

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

Oklahoma No. 14, Col. Napeles, Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03510

COF 133505



[Handwritten signatures and initials: A, MRG, JCU]

SAIUD



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



Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

PPD México, S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur, No. 730, Piso 7.
Col. Del Valle, C.P. 03100,
Benito Juárez, Ciudad de México.

173300912X1777/2017

Ciudad de México, México a 15 de septiembre de 2017

- 3. Información para el Varón Participante y su pareja Femenina, México_Español_Varón participante, su pareja femenina y su hijo recién nacido_ICF_v1.1_16Feb2017_Dra. Rodriguez_Sito no. 01314.
- 4. Información para la mujer participante y su pareja, México_Español_Mujer participante, su pareja y su hijo recién nacido_ICF_v1.1_16Feb2017_Dra. Rodriguez_Sito no. 01314

Los documentos citados a continuación fueron previamente autorizados de acuerdo al dictamen del Comité Evaluador, en concordancia con el oficio de autorización 173300410A0072/2017:

- 5. Protocolo 402-C-1602 versión 2.0, en español de fecha 05 de Enero 2017.
- 6. Manual del Investigador Metil Bandoxolone, versión 3, en español de fecha 18 de octubre de 2016.

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes ni inmortales.

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

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

Debera 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." o "Distrito Federal", deberá entenderse como "Ciudad de México"

SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN.
COMISIONADO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA.

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO

Handwritten mark

CAS-CAS-P01-POI-03-F-03
2 de 2

Oficina No. 14, Del Napoléon, Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810

COF 133506

Handwritten initials MRG

PPD LEGAL



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

SALUD



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

PPD MEXICO, S.A. DE C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 730, Int. Piso 7,
Col. Del Valle, C.P. 03100,
Benito Juárez, Ciudad de México.

183300912X3453/2019

Ciudad de México, a 20 de febrero de 2019.

En respuesta a solicitud con número de ingreso 183300912X3453, de fecha 11 de diciembre 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 16º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 17º, 39º fracciones XV, XX y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, 1º, 2º, 3º, 15º, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4º fracción III, 13º Apartado A fracciones IX y X, 17º bis fracción IV, 102º, 194º último párrafo, 194º bis, 204º, 262º, 368º y 371º de la Ley General de Salud, 1º, 2º inciso C fracción X y 36º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 21º, 22º, 62º, 64º, 67º, 73º, 96º 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 Insurmos para la Salud, 1, 3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4º fracción II inciso c y 14º fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 01 de Julio de 2013.

Se autoriza la enmienda para el protocolo de investigación:

Título	"Un programa de acceso extendido para evaluar la seguridad a largo plazo de Metil Bardoexolone en pacientes con Hipertensión Pulmonar"
No. de protocolo	402-C-1602
Patrocinador	Reata Pharmaceuticals, Inc
Autorización inicial	173300410A0072/2017

Centro(s) de investigación participante(s)

- 1) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
 Autorización de inclusión del centro: 173300912X1777/2017
 Investigador principal: Dra. Tatiana Sofía Rodríguez Reyna.
 Comité de Ética en Investigación (CEI) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
 Dictamen avalado por: Dr. Arturo Galdino Fraga, Presidente del Comité.
 Fecha del dictamen: 18 de octubre de 2018.
 Comité de Investigación (CI) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
 Dictamen avalado por: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Presidente del Comité.
 Fecha del dictamen: 18 de octubre de 2018.

Documento(s) aprobado(s) para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen del Comité Evaluador

1. Protocolo 402-C-1602 versión 3.0 de fecha 16 de julio de 2018, versión en español.
2. Manual del Investigador Metil Bardoexolone, versión 5.0 de fecha 12 de abril de 2018, en español.
3. Consentimiento Informado, Mexico_Español_ICF_5 1.0_19 de julio de 2018_Dra. Rodríguez_Sitio no. 01314.

La enmienda al Protocolo de Investigación Clínica, consistió principalmente en instruir a los pacientes acerca de que deben titular el bardoexolone, lo cual comenzará con 10 mg administrados por vía oral un día sí y un día no, y luego, iniciará la administración de 10 mg una vez al día en la Semana 4. Debido a la semivida prolongada del bardoexolone, 10 mg administrados un día sí y un día no.

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

Dikahoma No. 14, Col. Nápoles, Benito Juárez, Ciudad de México, México, C.P. 03810

COF 192975



Handwritten signatures and initials: A, DRG, JEP, JU

SALUD



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISION DE AUTORIZACION SANITARIA



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata".

PPD MEXICO, S.A. DE C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 730, Int. Piso 7,
Col. Del Valle, C.P. 03100,
Benito Juárez, Ciudad de México.

183300912X3453/2019
Ciudad de México, a 20 de febrero de 2019.

resultaran en exposiciones plasmaticas que son comparables con 5 mg administrados todos los días que es la dosis inicial en CATALYST Respecto al Cronograma de visitas: se requerirá el mismo cronograma de visitas hasta las Semana 8 como en CATALYST, que incluye visitas en la clínica en las Semanas 1, 2, 4, 6 y 8, como también contactos telefónicos los Días 3, 10, 21, 31 y 38. En cuanto a las Evaluaciones: durante las visitas en la clínica incluirán un examen físico, medición de los signos vitales y recolección de muestras de sangre para evaluación de la bioquímica clínica, BNP y/o NT-ProBNP. Todos los pacientes nuevos que se inscriban en RANGER, se les debe otorgar un nuevo consentimiento en virtud del nuevo protocolo y se les realizarán análisis de laboratorio adicionales (bioquímica clínica, BNP y/o NT-ProBNP), para los que se extraerán muestras durante la próxima visita programada. A los centros que no puedan implementar estos cambios no se les permitirá inscribir pacientes adicionales en RANGER.

La enmienda al Manual del Investigador, consistió principalmente en incluir datos de seguridad actuales de ensayos en curso, además de actualizar el resumen de riesgos potenciales de acuerdo con el análisis integrado actual de datos de EA en los ensayos completados y en curso.

La enmienda al Consentimiento Informado, consistió principalmente en actualizar la información del documento conforme al Protocolo de Investigación Clínica y Manual del Investigador autorizados.

Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes ni inmortales.

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

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

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

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

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.
DIRECTORA EJECUTIVA DE AUTORIZACIONES DE COMERCIO
INTERNACIONAL Y PUBLICIDAD DE LA COMISION DE AUTORIZACION SANITARIA

MARIBEL-BERNAL SAEDIVAR

En suplencia por ausencia del Comisionado de Autorización Sanitaria, en términos de lo dispuesto por los artículos 14 y 21, tercer párrafo del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios publicado en el Diario Oficial de la Federación el 13 de abril de 2004 y en ejercicio de la facultad delegada por el artículo sexto fracción VIII del Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se señalan las Facultades que se señalan en los órganos administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado con fecha 07 de abril de 2010 en el Diario Oficial de la Federación.

ENR

NRG

CAS-CAG-P-01-P0403-F-03
2 de 2

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Benito Juárez, Ciudad de México, México, C.P. 03810





PROCESO



PPD LEGAL

Exhibit C Budget and Contributions Schedule	Anexo C Presupuesto y plan de aportaciones																
<p>Contributions: Contributions should be made to the following:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Payee</td> </tr> <tr> <td><u>Payee Name:</u> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</td> </tr> <tr> <td><u>Payee Address:</u> Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 en México.</td> </tr> <tr> <td><u>Bank Information and Routing number</u></td> </tr> <tr> <td>Bank: HSBC Clabe: 0211800070025346597 Account: 7002534659 Swift Code: BIMEMXMMXXX</td> </tr> <tr> <td><u>Tax ID Number:</u> INC710101RH7</td> </tr> </table> <p>“THE INSTITUTE” may request to revise the payee details provided herein during the course of the Study. In such cases, “THE PARTIES” agree that no amendment to this Agreement shall be required provided that “THE INVESTIGATOR” provides written notification to Greenphire with the revised payee details and, if applicable, a revised W8 BEN/ W8 BEN E. “THE PARTIES” further agree that Greenphire assumes no liability for incorrect payee details provided by “THE INSTITUTE”.</p> <p>Invoices: Please send original, correct and itemized invoices to the following:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Greenphire</td> </tr> <tr> <td>Invoices should be uploaded and sent to: www.eclinicalgps.com</td> </tr> </table> <p>All invoices for Study payments, as outlined in this payment schedule, must be submitted to Greenphire</p>	Payee	<u>Payee Name:</u> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	<u>Payee Address:</u> Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 en México.	<u>Bank Information and Routing number</u>	Bank: HSBC Clabe: 0211800070025346597 Account: 7002534659 Swift Code: BIMEMXMMXXX	<u>Tax ID Number:</u> INC710101RH7	Greenphire	Invoices should be uploaded and sent to: www.eclinicalgps.com	<p>Aportaciones: Las aportaciones se harán a:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Beneficiario</td> </tr> <tr> <td><u>Nombre del Beneficiario:</u> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</td> </tr> <tr> <td><u>Dirección del beneficiario:</u> Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 en México.</td> </tr> <tr> <td><u>Datos bancarios y número de ruta</u></td> </tr> <tr> <td>Banco: HSBC Clabe: 0211800070025346597 Cuenta: 7002534659 Código Swift: BIMEMXMMXXX</td> </tr> <tr> <td><u>Número de identificación fiscal:</u> INC710101RH7</td> </tr> </table> <p>“EL INSTITUTO” podrá solicitar la revisión de los datos del beneficiario facilitados durante el transcurso del Estudio. En tal caso, “LAS PARTES” acuerdan que no se necesitará ninguna modificación de este Convenio, siempre y cuando “EL INVESTIGADOR” notifique a Greenphire por escrito los datos modificados del beneficiario y presente, en su caso, un formulario W8 BEN/ W8 BEN E modificado. “LAS PARTES” acuerdan además que Greenphire no asume ninguna responsabilidad en caso de que los datos del beneficiario facilitados por “EL INSTITUTO” sean incorrectos.</p> <p>Facturas: le rogamos envíe sus facturas originales, correctas y desglosadas a:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Greenphire</td> </tr> <tr> <td>Las facturas deben cargarse y enviarse a: www.eclinicalgps.com</td> </tr> </table> <p>Todas las facturas correspondientes al Estudio objeto de este plan de aportaciones deberán</p>	Beneficiario	<u>Nombre del Beneficiario:</u> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	<u>Dirección del beneficiario:</u> Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 en México.	<u>Datos bancarios y número de ruta</u>	Banco: HSBC Clabe: 0211800070025346597 Cuenta: 7002534659 Código Swift: BIMEMXMMXXX	<u>Número de identificación fiscal:</u> INC710101RH7	Greenphire	Las facturas deben cargarse y enviarse a: www.eclinicalgps.com
Payee																	
<u>Payee Name:</u> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán																	
<u>Payee Address:</u> Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 en México.																	
<u>Bank Information and Routing number</u>																	
Bank: HSBC Clabe: 0211800070025346597 Account: 7002534659 Swift Code: BIMEMXMMXXX																	
<u>Tax ID Number:</u> INC710101RH7																	
Greenphire																	
Invoices should be uploaded and sent to: www.eclinicalgps.com																	
Beneficiario																	
<u>Nombre del Beneficiario:</u> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán																	
<u>Dirección del beneficiario:</u> Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080 en México.																	
<u>Datos bancarios y número de ruta</u>																	
Banco: HSBC Clabe: 0211800070025346597 Cuenta: 7002534659 Código Swift: BIMEMXMMXXX																	
<u>Número de identificación fiscal:</u> INC710101RH7																	
Greenphire																	
Las facturas deben cargarse y enviarse a: www.eclinicalgps.com																	



<p>within 90 (ninety) days of "THE INSTITUTE's" Study close-out visit. Invoices received after this time will not be reimbursed.</p> <p>Enrollment: "THE INSTITUTE" acknowledges that this is a Study designed to evaluate a set number of subjects. "THE INSTITUTE" will be expected to apply best efforts for enrollment as provided for under the Agreement. When enrollment of the target number of subjects for the entire Study is complete, "THE INSTITUTE" will be notified and instructed not to continue enrolling subjects.</p> <p>The Study shall be contributed as follows:</p> <p>Cost per Subject: The amount to be paid to "THE INSTITUTE" for each patient who completes the study is in US dollars as indicated in the Budget, less ten percent (10%) withholding, which will be paid to "THE INSTITUTE" at the end of the Study. Payments will be made on a quarterly basis in US dollars and will be based on data entry in the subject electronic case report forms (eCRFs).</p> <p>Home Health Visits: "THE INSTITUTE" will be paid in accordance with the rate set forth in the Budget for study visits that are completed by a Home Health Nurse in lieu of the patient coming into the clinic for the study visit. Visits that this may occur at include Week 1, Week 2, and/or Week 6. If a home health visit is utilized, "THE INSTITUTE" will not receive the full visit fee but instead will receive the reduced fee as noted in the budget. Payment for Home Health Visits will be payable to "THE INSTITUTE" based upon the receipt of correct and itemized invoices or on a quarterly basis in conjunction with "THE INSTITUTE's" scheduled quarterly payment. The reduced visit fee will cover the study coordinator's time for arranging the visit and data entry.</p>	<p>presentarse a Greenphire en el plazo de 90 (noventa) días desde la visita de cierre del Estudio en "EL INSTITUTO". Las facturas recibidas con posterioridad a este plazo no se reembolsarán.</p> <p>Inscripción de pacientes: "EL INSTITUTO" reconoce que este Estudio se ha diseñado para evaluar un número determinado de pacientes. Se espera que "EL INSTITUTO" haga cuanto esté en su mano para que la inscripción de pacientes avance conforme a lo dispuesto en el Convenio. Cuando se haya completado la inscripción del número previsto de pacientes para la totalidad del Estudio, se notificará a "EL INSTITUTO" y se le indicará que interrumpa la inscripción de pacientes.</p> <p>Las aportaciones del Estudio se ajustarán a lo siguiente:</p> <p>Costo por Paciente: El importe abonado a "EL INSTITUTO" por cada paciente que complete el estudio es en dólares estadounidenses según se indica en el Presupuesto, menos una retención del diez por ciento (10%), la cual será abonada a "EL INSTITUTO" al finalizar el Estudio. Los pagos se abonarán trimestralmente en dólares estadounidenses y se basarán en los datos introducidos en las formas de reporte de caso electrónicas (eCRF).</p> <p>Visitas domiciliarias: se pagará a "EL INSTITUTO" conforme a las tarifas definidas en el Presupuesto por las visitas del estudio efectuadas a domicilio en lugar de que el paciente acuda al centro para la visita del estudio. Estas visitas podrán celebrarse en las semanas 1, 2 y 6. Si se efectúa una visita de atención a domicilio, "EL INSTITUTO" no recibirá la tasa completa correspondiente a la visita sino la tasa reducida que se indica en el Presupuesto. El pago de las Visitas Domiciliarias se hará efectivo a "EL INSTITUTO" a la recepción de las correspondientes facturas correctas y desglosadas o bien trimestralmente junto con el pago trimestral programado de "EL INSTITUTO". La tasa reducida por la visita cubrirá el tiempo invertido por el coordinador para organizar la visita e introducir los datos.</p>
--	---



[Handwritten signature]

ARG

[Handwritten initials]

Screen Failures: "THE INSTITUTE" will be paid for each Screen Failure (as defined below). "THE INSTITUTE" will be reimbursed a per procedure basis in accordance with the rates set forth in the Budget. For purposes of this Agreement, a Screen Failure shall mean any subject, who initially appears to meet the criteria for pre-screening, signs the informed consent form, completes the pre-screening and/or screening visit but does not randomize into the Study. Payment for Screen Failures will be payable to "THE INSTITUTE" based upon the receipt of correct and itemized invoices or on a quarterly basis in conjunction with the Institution's scheduled quarterly payment.

Study Start-up Fee: A one-time non-refundable payment in accordance with the rate set forth in the budget for Study start-up activities will be payable to "THE INSTITUTE" upon confirmation of IRB approval, full execution of the Agreement, and completion of any pre-Study requirements as specified by "THE SPONSOR"

Advance Contribution: A one-time, refundable contribution, in accordance with the rate of quarter (1/4) of a completed subject, will be payable to "THE INSTITUTE" upon execution of this Agreement, confirmation of IRB approval and completion of pre-Study requirements as specified by "SPONSOR" or "PPD". This advance payment will be credited against future payment(s) due under this Agreement, "THE SPONSOR" based on the amount of payable activities completed by "THE INSTITUTE".

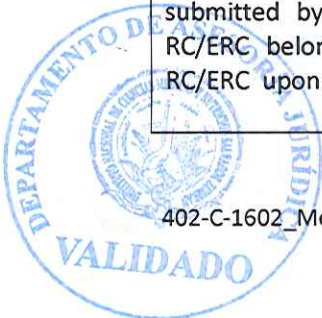
Research Committee and Ethics Research Committee (RC/ERC) Fees: Fees local RC/ERC are defined as those chosen by Principal Investigator/Institution for reviewing and approving protocol-related documents. These fees will be submitted by the Institution to which the local RC/ERC belongs and reimbursed directly to the RC/ERC upon receipt of the correct and itemized

Fracasos de selección: se pagará a "EL INSTITUTO" por cada Fracaso de Selección (que se define más adelante). Se pagará a "EL INSTITUTO" por procedimiento, en conformidad con las tarifas definidas en el Presupuesto. A los efectos de este Contrato, se considerará como Fracaso de Selección todo paciente que inicialmente parezca cumplir los criterios de preselección, firme el documento de consentimiento informado y complete la visita de preselección, la visita de selección o ambas, pero no sea aleatorizado en el Estudio. El pago de los Fracasos de Selección se hará efectivo a "EL INSTITUTO" a la recepción de las correspondientes facturas correctas y desglosadas o bien trimestralmente junto con el pago trimestral programado del Centro.

Gastos de puesta en marcha del estudio: Se hará efectivo a "EL INSTITUTO" un único pago no reembolsable en concepto de las actividades de inicio del Estudio, a la tarifa especificada en el presupuesto, tras la confirmación de la aprobación por el CRI, la formalización íntegra del Contrato y la finalización de los requisitos previos al Estudio especificados por "EL PATROCINADOR"

Aportación adelantada: se hará efectivo a "EL INSTITUTO" una única aportación no reembolsable de un cuarto (1/4) del costo por paciente que ha completado el estudio a la formalización íntegra del Contrato, tras la confirmación de la aprobación por el CEI/CI y la finalización de los requisitos previos al Estudio especificados por "EL PATROCINADOR" o por "PPD". Las futuras atribuciones establecidos en el presente Convenio se irán deduciendo de este anticipo a "EL PATROCINADOR" o a "PPD" basándose en la cantidad de actividades reembolsables completadas por "EL INSTITUTO".

Honorarios del Comité de Ética en Investigación/Comité de Investigación (CEI/CI): Se define como CEI/CI al elegido como tal por "EL INVESTIGADOR" /"EL INSTITUTO" y a quienes presentan documentos de "EL PROTOCOLO" para revisión/aprobación. Los honorarios de CEI/CI serán presentados por "EL INSTITUTO" a la cual están afiliados los Comités y reembolsados a éste directamente a la recepción de las facturas



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
 JELP RRC
[Handwritten signature]

<p>invoice issued to Greephire/Sponsor/Sponsor's designee.</p> <p>Record Storage and Archiving: A one-time record storage and archiving fee will be contributed in the amount of 1,800 US dollars to "THE INSTITUTE" for purposes of compliance with this Agreement. "THE INSTITUTE" will be contributed this fee upon execution of this Agreement, confirmation of IRB meeting and approval, and completion of pre-Study requirements as specified by "SPONSOR" or its designee.</p> <p>Equipment Allocation: The equipment necessary for the development of the Research project will be stipulated through a Loan Agreement, based on this contract and its provisions, said equipment will be returned to "PPD" or "THE SPONSOR", at the conclusion of the Study.</p> <p>Patient Travel Reimbursement: Patient travel costs not to exceed the rate set forth in the budget per randomized patient per Protocol defined scheduled visit will be paid to "THE INSTITUTE" for patient reimbursement upon receipt of invoice and supporting documentation. Any patient travel cost reimbursement exceeding this amount must have received prior written approval from "SPONSOR" in order to be eligible for payment.</p> <p>Serious Adverse Events (SAEs): SAEs will be reimbursed in accordance with the rate set forth in the budget for each SAE including the initial report and any follow up reports upon "THE SPONSOR" receipt of correct and itemized invoices from "THE INSTITUTE". This reimbursement covers the time associated with the review and submission of the SAE.</p>	<p>correctas y desglosadas por Greenphire/"EL PATROCINADOR" representante de "EL PATROCINADOR"</p> <p>Conservación y archivo de registros: "EL INSTITUTO" recibirá una contribución única por la cantidad de 1,800 dólares por el almacenamiento y el archivo de registros, de conformidad con lo dispuesto en el presente Convenio, a "EL INSTITUTO" se le abonará tal importe a la ejecución del presente Convenio, la confirmación de la reunión y aprobación del CRI, y la satisfacción de los requisitos previos al Estudio según lo especificado por "EL PATROCINADOR" o su representante.</p> <p>Asignación de equipos: Los equipos necesarios para el desarrollo del proyecto de Investigación serán estipulados mediante Contrato de Comodato, en base a este contrato y sus disposiciones, dicho equipo será devuelto a "PPD" o "EL PATROCINADOR", a la conclusión del Estudio.</p> <p>Reembolso de los gastos de desplazamiento de los pacientes: Se abonarán a "EL INSTITUTO" los gastos de desplazamiento de los pacientes por visita programada definida en el Protocolo en una cuantía no superior a la establecida en el presupuesto, que se reembolsarán a los pacientes previa presentación de la factura correspondiente y de los documentos de confirmación. Todo reembolso en concepto de desplazamiento de los pacientes cuyo importe sea superior a esta cantidad deberá recibir la aprobación previa y por escrito de "EL PATROCINADOR" para que pueda efectuarse el pago correspondiente.</p> <p>Eventos adversos serios (EAS): Los EAS se reembolsarán a la tarifa definida en el presupuesto para cada EAS, incluidos el informe inicial y los informes de seguimiento a la recepción por "EL PATROCINADOR" de las facturas correctas y detalladas emitidas por "EL INSTITUTO". Este reembolso cubre el tiempo necesario para la revisión y la presentación del informe del EAS.</p>
---	---



Handwritten signatures and initials, including 'ARC' and 'JL'.

Informed Consent Form Re-Consent Contribution: "THE INSTITUTE" will be reimbursed in accordance with the rate set forth in the budget for those costs incurred by "THE INSTITUTE" for re-consent of any Study subject for changes in the study made by "THE SPONSOR". Contribution for Re-Consent fees will be payable upon "THE SPONSOR's" receipt of correct and itemized invoice from "THE INSTITUTE".

Unscheduled Visits: An Unscheduled Visit means a subject visit which is not expressly set forth in the Protocol, but is otherwise required for the Study. Unscheduled Visits will be reimbursed to "THE INSTITUTE" on a per procedure basis in accordance with the rates set forth in Budget. In the event a medically necessary procedure is not included in the Budget, "THE INSTITUTE" must receive prior written approval before procedure is performed. Amount of compensation for a procedure not included in Budget will be approved at the time written approval is provided.

Non Procedures & Site Fees: Non Procedures & Site Fees listed in the Annex C (Budget) are inclusive OH of 30%

Final contribution: The final contribution to include the ten percent (10%) withholding will be payable to the "THE INSTITUTE" upon completion of the close-out visit and upon receipt of the following: (i) all Study documentation, (ii) the accountability of all unused Study Drug, (iii) all completed and correct eCRFs/queries and (iv) any clarification requests made by "THE SPONSOR" regarding Study data or records.

No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of "SPONSOR".

Aportación por repetición del consentimiento informado: Se reembolsarán a "EL INSTITUTO", a la tasa definida en el presupuesto, los costos de repetición del consentimiento informado de cualquier paciente del Estudio como consecuencia de cambios del estudio hechos por "EL PATROCINADOR". La aportación de estos gastos de repetición del consentimiento se hará efectivo a la recepción por "EL PATROCINADOR" de una factura correcta y desglosada extendida por "EL INSTITUTO".

Visitas no programadas: una Visita No Programada de un paciente es aquella que no está prevista expresamente en el Protocolo, pero que es necesaria por algún otro motivo para el Estudio. Las Visitas No Programadas se reembolsarán a "EL INSTITUTO" por procedimiento, a las tarifas estipuladas en el Presupuesto. En el caso de que un procedimiento médicamente necesario no figure en el Presupuesto, "EL INSTITUTO" debe recibir autorización por escrito antes de realizar dicho procedimiento. El importe de la retribución por un procedimiento no contemplado en el Presupuesto se aprobará en el momento en que se otorgue tal autorización escrita.

Gastos No Derivados de Procedimientos y Tasas del Centro: Los gastos no derivados de procedimientos y Tasas del Centro enlistados en el **Ápndice C** (Presupuesto) incluyen la cuota institucional del 30%

Aportación final: la aportación final con la retención del diez por ciento (10%) se abonará a "EL INSTITUTO" a la conclusión de la visita de cierre y previa recepción de lo siguiente: (i) toda la documentación del Estudio; (ii) la contabilidad de todo el Fármaco del Estudio no utilizado; (iii) todas las eCRF y consultas cumplimentadas y corregidas; y (iv) todas las aclaraciones solicitadas por "EL PATROCINADOR" en relación con los datos o los registros del Estudio.

No se atenderá ninguna otra solicitud adicional de financiación sin la previa autorización por escrito de "EL PATROCINADOR".



Handwritten signatures and initials:
 A
 DP NR6
 JLU

Handwritten signature

Procedures	Unit Cost	Day 1	Week 1 (Phone) Day 3±2	Week 1 Day 7±3	Week 2 (Phone) Day 10±2	Week 2 Day 14±3	Week 3 (Phone) Day 21±2	Week 4 Day 28±3	Week 4 (Phone) Day 31±2	Week 5 (Phone) Day 38±2	Week 6 Day 42±3	Week 8 Day 56±3	Week 24±3 Every 24 Weeks*	End of Study Visit
Informed Consent	\$50.00	\$50.00												
Inclusion / Exclusion	\$65.00	\$65.00												
Review Prior and Concomitant medications, and current PAH background medications	\$16.00	Invoice	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00	\$16.00
Weight in Clinic, Vital Signs Measurement, Physical Exam	\$130.00	Invoice		\$130.00		\$130.00		\$130.00			\$130.00	\$130.00		\$130.00
Dispense Weight Diary	\$30.00	\$30.00												
Review/Collect Weight Diary	\$30.00		\$30.00	\$30.00	\$30.00	\$30.00	\$30.00	\$30.00	\$30.00	\$30.00	\$30.00	\$30.00		
Pregnancy Test for WOCBP - (Serum Pregnancy Test)	\$30.00	Invoice												
Pregnancy test for WOCBP - (Urine Pregnancy Test)	\$22.00													\$22.00
Collection of Unused Study Drug	\$30.00							\$30.00						\$30.00
Telephone Contact	\$30.00		\$30.00		\$30.00		\$30.00		\$30.00	\$30.00				
Adverse Event Collection	\$22.00	Invoice	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00	\$22.00
Clinical Chemistries	\$270.00	Invoice		\$270.00		\$270.00		\$270.00			\$270.00	\$270.00	\$270.00	\$270.00
BNP and NT-Pro BNP	\$52.00	Invoice		\$52.00		\$52.00		\$52.00			\$52.00	\$52.00	\$52.00	\$52.00
6-Minute Walk Test	\$48.00	Invoice												\$48.00
Dyspnea and fatigue	\$40.00	Invoice												\$40.00
WHO Functional Class	\$28.00	Invoice												\$28.00
Total Procedural Cost (before overhead)			\$145.00	\$98.00	\$520.00	\$98.00	\$520.00	\$98.00	\$590.00	\$98.00	\$98.00	\$520.00	\$520.00	\$528.00
	OH 30.00%		\$43.50	\$29.40	\$156.00	\$29.40	\$156.00	\$29.40	\$165.00	\$29.40	\$29.40	\$156.00	\$156.00	\$190.80
Subtotal Procedural Cost (with overhead)			\$188.50	\$127.40	\$676.00	\$127.40	\$676.00	\$127.40	\$715.00	\$127.40	\$127.40	\$676.00	\$676.00	\$4,118.40

*Total Per Visit assumes 6 total Week 24 visits. Actual reimbursement will vary based on number of patient visits completed

Non-Procedures	Unit Cost	Day 1	Week 1 (Phone) Day 3±2	Week 1 Day 7±3	Week 2 (Phone) Day 10±2	Week 2 Day 14±3	Week 3 (Phone) Day 21±2	Week 4 Day 28±3	Week 4 (Phone) Day 31±2	Week 5 (Phone) Day 38±2	Week 6 Day 42±3	Week 8 Day 56±3	Week 24±3 Every 24 Weeks	End of Study Visit
Dispense Study Drug	\$10.00	\$10.00						\$10.00						\$10.00
Physician's Fees Per Visit	\$63.00	\$63.00		\$63.00		\$63.00		\$63.00			\$63.00	\$63.00	\$63.00	\$63.00
Study Coordinator Fee Per Visit	\$32.00		\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00	\$32.00
Total Non-Procedural Cost			\$105.00	\$32.00	\$95.00	\$32.00	\$95.00	\$32.00	\$105.00	\$32.00	\$32.00	\$95.00	\$95.00	\$105.00
	OH 30.00%		\$31.50	\$9.60	\$28.50	\$9.60	\$28.50	\$9.60	\$31.50	\$9.60	\$9.60	\$28.50	\$28.50	\$31.50
Subtotal Non-Procedural Cost (with overhead)			\$136.50	\$41.60	\$123.50	\$41.60	\$123.50	\$41.60	\$136.50	\$41.60	\$41.60	\$123.50	\$123.50	\$819.00
Total Per Visit			\$325.00	\$169.00	\$799.50	\$169.00	\$799.50	\$169.00	\$851.50	\$169.00	\$169.00	\$799.50	\$799.50	\$4,937.40
Total Per Patient														\$11,107.20

Invoiceable Procedures	Unit Cost	Overhead 30%	Total
Review Prior and Concomitant medications, and current PAH background medications	\$16.00	\$4.80	\$20.80
Weight in Clinic, Vital Signs Measurement, Physical Exam	\$130.00	\$39.00	\$169.00
Serum Pregnancy Test	\$30.00	\$9.00	\$39.00
Urine Pregnancy Test	\$22.00	\$6.60	\$28.60
Adverse Event Collection	\$22.00	\$6.60	\$28.60
Clinical Chemistries	\$270.00	\$81.00	\$351.00
BNP and NT-Pro BNP	\$52.00	\$15.60	\$67.60
6-Minute Walk Test	\$48.00	\$14.40	\$62.40
Dyspnea and fatigue	\$40.00	\$12.00	\$52.00
WHO Functional Class	\$28.00	\$8.40	\$36.40

Site Fees	Unit Cost	Overhead 30%	Total
Site Start-up	\$2,800.00	\$1,200.00	\$4,000.00
Archiving/Document Storage	\$1,260.00	\$540.00	\$1,800.00
Pharmacy Start-up	\$1,050.00	\$450.00	\$1,500.00
Patient Travel Reimbursement (per visit)	\$50.00	\$0.00	\$50.00
Serious Adverse Events (Initial and all follow up reports)	\$157.50	\$67.50	\$225.00
Informed Consent Form Re-Consent Fee	\$35.00	\$15.00	\$50.00

Handwritten signature

TR6



Handwritten signature

Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.



CIUDAD DE MÉXICO, A 08 DE JUNIO DE 2017.

DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ RETNA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15
COL. DELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
PRESENTE

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, ha revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"UN PROGRAMA DE ACCESO EXTENDIDO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE METIL BARDOXOLONA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR, 402-C-1602"
REF. 2183

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:

- 1. Protocolo 402-C-1602 versión 2.0 de fecha 05Ene2017, en inglés.
2. Protocolo 402-C-1602 versión 2.0 de fecha 05Ene2017, en español.
3. Manual del investigador Metil Bardoxolona, versión 3 de fecha 18 de octubre de 2016, en inglés.
4. Manual del investigador Metil Bardoxolona, versión 3 de fecha 18 de octubre de 2016, en español.
5. Tarjeta del Paciente versión 2.0.0 Mexico_17Ene2017
6. Guía para determinar el peso. Instrucciones para que los pacientes se pesen en casa. Todos los sujetos del estudio (excepto E.E.U.U.), Versión no. 1.1 del 30Enero2017
7. Diario del sujeto, Versión 1.0 del 19 enero 2017
8. Borg CR10 Scale, Gunnar Borg, 1998,2004,2008, Spanish_Español

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:



Handwritten signatures and initials on the right margin.



- 9. Información para Participantes y Forma de Consentimiento Informado, México_Español_ICF v2.1_16Feb2017_Dra. Rodríguez_Sitio no. 01314.
- 10. Información para la pareja embarazada y el recién nacido, México_Español_Pareja embarazada y recién nacido_ICF v1.1_16Feb2017_Dra. Rodríguez_Sitio no. 01314.
- 11. Información para el Varón Participante y su pareja Femenina, México_Español_Varón participante, su pareja femenina y su hijo recién nacido_ICF v1.1_16Feb2017_Dra. Rodríguez_Sitio no. 01314.
- 12. Información para la mujer participante y su pareja, México_Español_Mujer participante, su pareja y su hijo recién nacido_ICF v1.1_16Feb2017_Dra. Rodríguez_Sitio no. 01314.

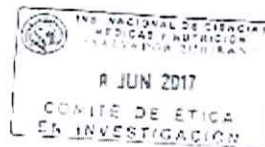
La vigencia de la aprobación termina el día 08 de junio de 2018. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedamos de Usted.

ATENTAMENTE,

Carlos A. Aguilar Salinas
 DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
 PRESIDENTE
 COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Arturo Galindo Fraga
 DR. ARTURO GALINDO FRAGA
 PRESIDENTE
 COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50

Handwritten signature

NR6

Handwritten signature



Anexo F: Facultades de Greenphire.
Annex F: Greenphire Faculties



12 Nov 2020

RANGER Site #1314
Attention: Dr. Tatiana Rodriguez-Reyna
Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran
Calle Vasco de Quiroga No. 15
Col. Seccion XVI, Tlalpan
Mexico City, 14000, Mexico

Re: **Paying Agent Authorization**
Study Name – Ranger (the "Study")
Protocol – 402-C-1602

This letter is to inform you that, pursuant to a Statement of Work effective July 30, 2019 by and between Greenphire, Inc. ("Greenphire") and Reata Pharmaceuticals, Inc. ("Reata"), Greenphire has been authorized by Reata to provide paying agent services with respect to the above-referenced Study. The Study Parameters and Timetable are as follows:

Study Parameters	
Client: Reata Pharmaceutical, Inc.	Study Name:
Protocol: 402-C-1602	An Extended Access Program to Assess Long-Term Safety of Baricitinib Methyl in Patients with Pulmonary Hypertension

Timetable			
Study Timetable			
First Patient First Visit (FPFV)	18 Apr 2017	Project Kickoff Meeting Date	N/A
Last Patient Last Visit (LPLV)	30 Sep 2020	Investigator Meeting Date(s)	N/A

System Access Dates			
	Projected System Access Start Date	Projected System Access End Date	Estimated Duration (Months)
eClinicalGPS Services	October 2019	February 2021	17 Months

Thank you,
Sue Weston
Sue Weston
Chief Financial Officer
Greenphire, Inc.

LAUREY POWERS
LAUREY POWERS
FOR CLINICAL PROGRAM OPS

Cc: Nunt Beilin
Sr. Clinical Study Manager, Clinical Program Operations
Reata Pharmaceuticals, Inc.

Handwritten notes and signatures on the right margin, including 'J', 'ER TIRE', and 'Sue'.



[logotipo] greenphire

12 de noviembre de 2020

Centro n.º 1314 de RANGER
 Atención: Dra. Tatiana Rodríguez-Reyna
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,
 Calle Vasco de Quiroga N.º 15
 Col. Sección XVI, Tlalpan
 Ciudad de México, 04400, México

Asunto: Autorización del agente de pago
 Nombre del estudio: Ranger (el "estudio")
 Protocolo - 402-C-1602

Esta carta tiene como finalidad informarle que, de acuerdo con una declaración de trabajo con vigencia a partir del 30 de julio de 2019 entre Greenphire, Inc. ("Greenphire") y Reata Pharmaceuticals, Inc. ("Reata"), Reata ha autorizado a Greenphire a prestar servicios como agente de pago con respecto al estudio mencionado anteriormente. A continuación, se detallan los parámetros y el calendario del estudio:

Parámetros del estudio	
Cliente: Reata Pharmaceutical, Inc. Protocolo: 402-C-1602	Nombre del estudio: Un programa de acceso extendido para evaluar la seguridad a largo plazo de merit bardonolona en pacientes con hipertensión pulmonar

Calendario

Calendario del estudio			
Primera visita del primer paciente (FPFV)	18 de abril de 2017	Fecha de reunión de inicio del proyecto	N/C
Última visita del último paciente (LPLV)	30 de septiembre de 2020	Fecha(s) de reunión del investigador	N/C

Fechas de acceso al sistema

	Fecha programada de inicio del acceso al sistema	Fecha programada de finalización del acceso al sistema	Duración estimada (meses)
Servicios de eClinicalGPS	Octubre de 2019	Febrero de 2021	17 meses

Muchas gracias,

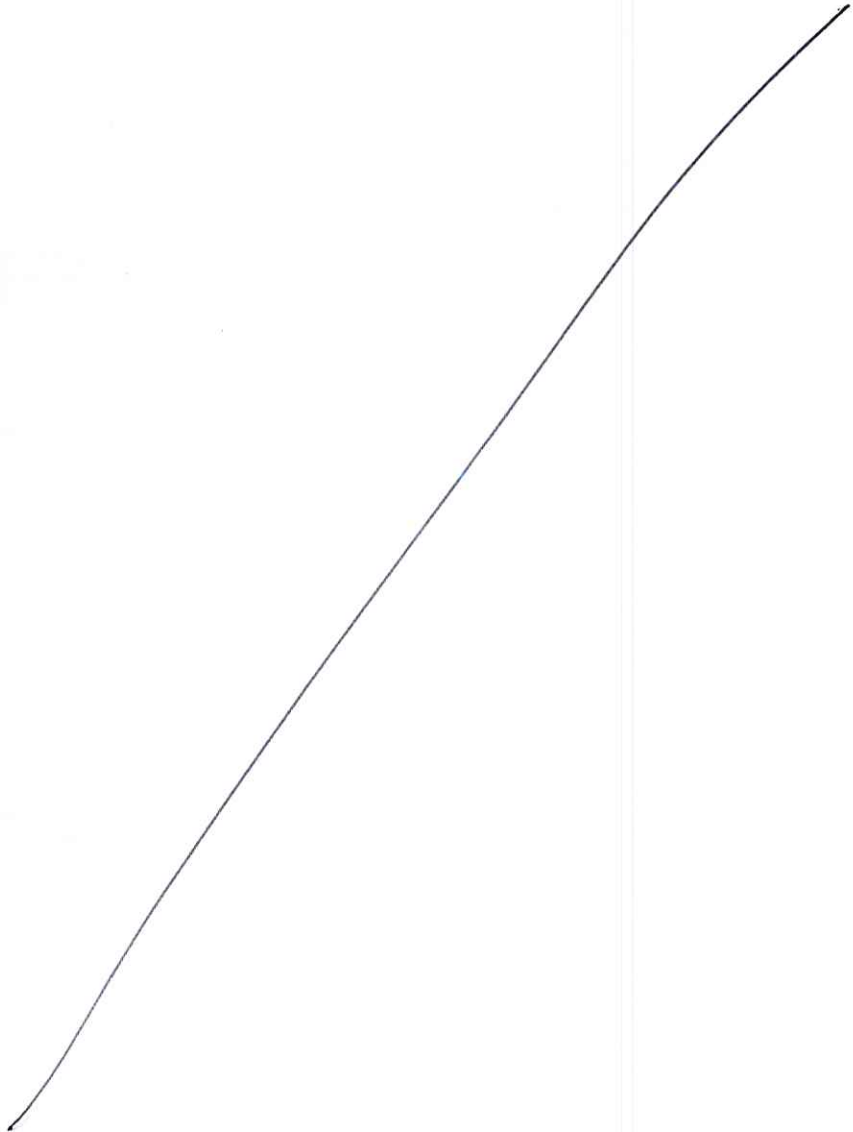
[firma]

Sue Vestri
 Directora Financiera
 Greenphire, Inc.

Cc: Nurit Beilin
 Gerente Sénior de Estudios Clínicos, Operaciones del Programa Clínico
 Reata Pharmaceuticals, Inc.

TRG





Handwritten mark resembling a stylized 'A' or a signature.

Handwritten text '17R6'.

Handwritten initials 'PP'.

PPD LEGAL



12 Nov 2020

RANGER Site #1314
Attention: Dr. Tatiana Rodriguez-Reyna
Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran
Calle Vasco de Quiroga No. 15
Col. Seccion XVI, Tlalpan
Mexico City, 14000, Mexico

Re: **Paying Agent Authorization**
Study Name – Ranger (the “Study”)
Protocol – 402-C-1602

This letter is to inform you that, pursuant to a Statement of Work effective July 30, 2019 by and between Greenphire, Inc. (“Greenphire”) and Reata Pharmaceuticals, Inc. (“Reata”), Greenphire has been authorized by Reata to provide paying agent services with respect to the above-referenced Study. The Study Parameters and Timetable are as follows:

Study Parameters	
Client: Reata Pharmaceutical, Inc. Protocol: 402-C-1602	Study Name: An Extended Access Program to Assess Long-Term Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Pulmonary Hypertension

Timetable

Study Timetable			
First Patient First Visit (FPFV)	18 Apr 2017	Project Kickoff Meeting Date	N/A
Last Patient Last Visit (LPLV)	30 Sep 2020	Investigator Meeting Date(s)	N/A

System Access Dates			
	Projected System Access Start Date	Projected System Access End Date	Estimated Duration (Months)
eClinicalGPS Services	October 2019	February 2021	17 Months

Thank you,
Sue Vestri
Sue Vestri
Chief Financial Officer
Greenphire, Inc.

Lacey Powers
LACEY POWERS
AVP, CLINICAL PROGRAM OPS.

Cc: Nurit Beilin
Sr. Clinical Study Manager, Clinical Program Operations
Reata Pharmaceuticals, Inc.

1018 W 9th Avenue • Suite 200 • King of Prussia, PA 19406 • P: 267.422.8100 • F: 215.392.3731 • www.greenphire.com

PPD LEGAL



NRG
PJ

PPD LEGAL

176