

COLLABORATION AGREEMENT TO CARRY OUT A SCIENTIFIC RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH, HEREINAFTER **"THE PROTOCOL"**, SIGNED BETWEEN THE PARTY OF THE FIRST PART, THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN [SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION INSTITUTE], HEREINAFTER **"THE INSTITUTE"**, REPRESENTED IN THIS DOCUMENT BY ITS GENERAL DIRECTOR, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, WHO IS ASSISTED BY DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR OF RESEARCH; **THE PARTY OF THE SECOND PART** Horizon Therapeutics Ireland DAC, HEREINAFTER **"THE SPONSOR"**, REPRESENTED BY **PPD MÉXICO S.A. DE C.V.** ACTING AS AGENT OF **PPD INVESTIGATOR SERVICES LLC**, HEREINAFTER **"THE CRO"** REPRESENTED BY **JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID** IN HIS CAPACITY AS LEGAL REPRESENTATIVE IN FACT, WITH THE INTERVENTION OF A **THIRD PARTY**, REPRESENTED BY DR. TATIANA RODRÍGUEZ REYNA, ASSIGNED TO THE DEPARTMENT OF IMMUNOLOGY AND RHEUMATOLOGY, AS PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER **"THE INVESTIGATOR"**, PURSUANT TO THE FOLLOWING STATEMENTS, DEFINITIONS AND CLAUSES:

DECLARATIONS

I. THE INSTITUTE DECLARES THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:

I.1. That it is a Decentralized Public Entity of the Federal Public Administration and that it is within its powers to contribute to the operation and

CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE **"EL PROTOCOLO"**, QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE **"EL INSTITUTO"**, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; **POR UNA SEGUNDA PARTE** Horizon Therapeutics Ireland DAC, EN ADELANTE **"EL PATROCINADOR"**, REPRESENTADO POR PPD INVESTIGATOR SERVICES LLC, QUIEN REALIZA ACTIVIDADES A TRAVÉS DE SU ENTIDAD AFILIADA LOCAL PPD MÉXICO S.A. DE C.V. REPRESENTADO POR EL C. **JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID** EN SU CALIDAD DE APODERADO LEGAL; FINALMENTE, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA **TERCERA PARTE**, REPRESENTADA POR LA DRA. TATIANA RODRÍGUEZ REYNA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADORA PRINCIPAL EN ADELANTE **"EL INVESTIGADOR"**, AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:

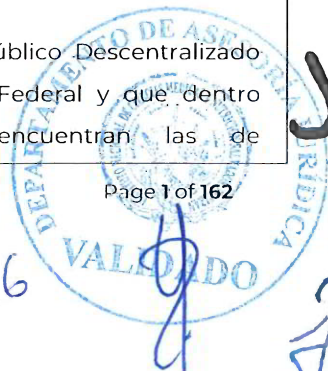
DECLARACIONES

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

I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de

PPD LEGAL

VMRG



consolidation of the National Health System and to provide outpatient and hospital care to the population requiring care in its area of specialization and related areas at the facilities available for this purpose, with cost-free criteria based on the socioeconomic status of the users, without the recovery quotas undermining its social purpose by providing professional medical, hospital, laboratory and clinical studies services and therefore carries out scientific research activities in the field of Health, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic Law on Federal Public Administration; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV, VII and IX; 6 sections I and II; 7 section I; 9 section V; 37, 39 section IV and 41 of the Law on National Health Institutes and of Articles 3 sections I, II and XIV, and 34 section I of the Organic Statute of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, and of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of the National Health Institutes.

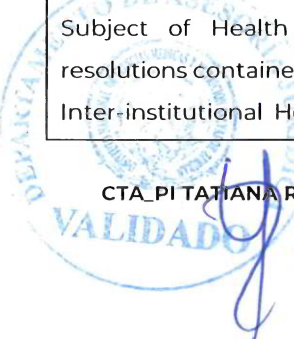
coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 7º fracción I; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II y XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

I.2. That **"THE INSTITUTE"** conducts health RESEARCH PROJECTS, pursuant to the provisions in Articles 3 section IX; Articles 96 and 100 section VI of the General Health Act; Articles 3, 113, 114, 115, 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research, as well as in the resolutions contained in the Internal Regulation of the Inter-institutional Health Research Commission and

I.2. Que **"EL INSTITUTO"** realiza PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113;114;115;116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión

DF

JW



PPD LEGAL

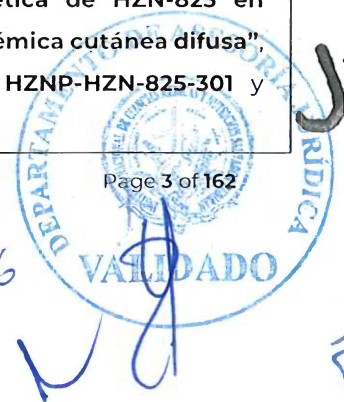
MRG

Handwritten signature in blue ink.

<p>the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing RESEARCH PROJECTS of National Health Institutes; using external funds provided by the Sponsors, by means of Collaboration Agreements, whose objectives do not correspond to the activities of independent service provision because these funds or RESOURCES are not part of the Institute's assets, but they are administered to finance RESEARCH PROJECTS or protocols.</p> <p>I.3. That the external funds or RESOURCES that "THE INSTITUTE" will receive from "THE SPONSOR" to conduct the Scientific Research "PROTOCOL", are not taxable, whenever they are dedicated to scientific research in the field of health that is conducted by this decentralized body, to improve the provision of healthcare services in accordance with Article 15 section XV of the Value Added Tax Act in force.</p> <p>I.4. That the RESEARCH PROJECT will be conducted according to what is stipulated in the Protocol N.º HZNP-HZN-825-301 entitled: "A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Repeat-dose, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HZN-825 in Patients with Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis", with protocol number N.º HZNP-HZN-825-301 and Reference 3409, which describes the nature and scope of it and is added here for reference.</p>	<p>Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN de los Institutos Nacionales de Salud; mediante fondos externos que proporcionan los Patrocinadores, mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o RECURSOS no forman parte del patrimonio del Instituto, sino que los administra para financiar PROYECTOS o protocolos de INVESTIGACIÓN.</p> <p>I.3. Que los fondos externos o RECURSOS que "EL INSTITUTO" percibirá de "EL PATROCINADOR" para la realización de "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no son gravables, toda vez que los mismos son dedicados a la investigación científica en el campo de la salud que realiza este organismo descentralizado, con el fin de mejorar la prestación de los servicios de atención médica de conformidad con el artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado en vigor.</p> <p>I.4. Que la realización del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo N.º HZNP-HZN-825-301 titulado: "Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis repetidas, multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de HZN-825 en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa", con número de protocolo N.º HZNP-HZN-825-301 y</p>
---	--

PPD LEGAL

MR6



I.5. That Doctor David Kershenobich Stalnikowitz, in his capacity as General Director of **"THE INSTITUTE"**, has sufficient power to enter into this Collaboration Agreement, pursuant to Article 19, section I of the National Institutes of Health Act 37, 38, and 39 of the Planning Act.

I.6. That **"THE INSTITUTE"** has its address at Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, in Mexico City, with Federal Taxpayer Register INC710101 RH7, which is stated for all the legal effects of the Agreement.

I.7. That **"THE INSTITUTE"** has the infrastructure and highly trained Investigators to conduct the Research Protocol or Project, in accordance with the terms set forth below.

II. THE SPONSOR, THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE, DECLARES:

II.1. That **Horizon Therapeutics Ireland DAC** is a commercial corporation established under the laws of Ireland; and registered at 70 St. Stephen's Green, Dublin 2, D02E2X4, Ireland.

Ref. 3409, el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.

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

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

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

II. DECLARA EL REPRESENTANTE DEL PATROCINADOR EN SU NOMBRE:

II.1. Que **Horizon Therapeutics Ireland DAC** es una una sociedad mercantil constituida de conformidad con la legislación de Irlanda, registrada en 70 St. Stephen's Green, Dublin 2, D02E2X4, Ireland.



PPD LEGAL

HRG

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

II.2. That **"THE SPONSOR"** claims to undertake clinical trials in accordance with national laws and regulations, ICH-GCP guidelines, the Declaration of Helsinki and all other applicable laws and guidelines.

II.3. That **"THE SPONSOR"** is interested in entering into this Collaboration Agreement with **"THE INSTITUTE"** to entrust it with the conduct of **"THE PROTOCOL"** in accordance with the corresponding project, in accordance with the terms set forth below.

And for the effects of the above, **"THE SPONSOR"** managed with the Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios [Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risk] (COFEPRIS) the request to conduct this protocol, which was authorized under the number 223300912X0237/2022 dated April 27th, 2022, signed by **José Antonio Sulca Vera**, Executive Director of Product Authorization and Establishment of the **COFEPRIS**; document authorizing **"THE INSTITUTE"** as Participant Site for the execution of the Protocol entitled **"A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Repeat-dose, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HZN-825 in Patients with Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis"**, with protocol number N.º HZNP-HZN-825-301 and Reference 3409, Spanish version.

II.4. That Horizon Therapeutics Ireland DAC on July 27th, 2021, formalized the **Power of Attorney**, in favor of PPD Investigator Services LLC and PPD MÉXICO S.A. DE C.V., who have their address at 929

II.2. Que **"EL PATROCINADOR"** manifiesta llevar a cabo ensayos clínicos de conformidad con las leyes y reglamentos nacionales, las directrices ICH-GCP, la Declaración de Helsinki y todas las demás leyes y directrices aplicables.

II.3. Que **"El Patrocinador"** tiene interés en celebrar con **"EL INSTITUTO"** el presente Convenio de Concertación, para encomendarle la realización de **"EL PROTOCOLO"** conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

Y para efectos de lo anterior, **"EL PATROCINADOR"**, gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 223300912X0237/2022 con fecha de aprobación 27 de abril de 2022, por la **José Antonio Sulca Vera**, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimiento de la Comisión Federal Para la Protección contra Riesgos Sanitarios.; documento en el que se autoriza a **"EL INSTITUTO"** como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo denominado N.º HZNP-HZN-825-301 titulado: **"Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis repetidas, multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de HZN-825 en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa"**, con número de protocolo N.º HZNP-HZN-825-301 y Ref. 3409

II.4. Que **Horizon Therapeutics Ireland DAC** el 27 de julio de 2022, formalizó la **Carta Poder**, en favor de PPD Investigator Services LLC y PPD MÉXICO S.A. DE C.V., **quienes tienen su domicilio en** 929 North Front

PPD LEGAL

MRC

N



DR

J

JW

North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA and at Avenida Insurgentes Sur No. 730, Piso 7, Colonia del Valle C.P. 03100 Mexico City, respectively; in order that, as "CRO" has the powers to negotiate and sign agreements that impose obligations against third parties on its behalf and representation in all matters relating to the development of the Research Protocol object of this agreement, as well as various activities regarding the monitoring and administration thereof Document annexed to this Convention and forming an integral part thereof as **Exhibit F**.

"THE CRO" intervenes with the powers granted to it in the document attached hereto as **Attachment F**.

II.5. That **Horizon Therapeutics Ireland DAC ("THE SPONSOR")** is fully aware that the funds or RESOURCES that it will contribute to **"THE INSTITUTE"** through **"THE CRO"** for carrying out the RESEARCH PROJECT or Protocol are not taxable and therefore are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Value Added Tax Act.

II.6. That **"THE SPONSOR"** has full knowledge that **"THE INSTITUTE"** is currently a National Reference Center for medical care of patients with COVID-19, for which it understands and become aware that the initiation and execution of this RESEARCH PROJECT can be impacted in such a situation.

Street, Wilmington, NC 28401, USA y en Avenida Insurgentes Sur Núm. 730, Piso 7, Colonia del Valle C.P. 03100 Ciudad de México, respectivamente; con el objeto de que, en calidad de **"CRO" tenga las facultades** para negociar y firmar acuerdos que le impongan obligaciones frente a terceros en su nombre y representación en todo lo relativo al desarrollo del Protocolo de Investigación objeto del presente convenio, así como diversas actividades respecto del monitoreo y administración del mismo Documento anexo al presente Convenio y que forma parte integrante del mismo como **Anexo F**.

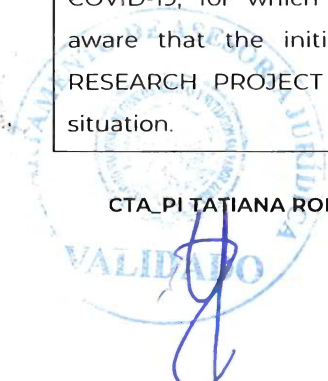
"LA CRO" interviene con las facultades que le otorga el documento adjunto como **Anexo F**.

II.5. Que **Horizon Therapeutics Ireland DAC ("EL PATROCINADOR")** tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a **"EL INSTITUTO"** a través de **"LA CRO"** para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

II.6. Que **"EL PATROCINADOR"** tiene pleno conocimiento de que **"EL INSTITUTO"** actualmente es un Centro Nacional de Referencia para atención médica de pacientes con COVID-19, por lo que entiende y comprende que el inicio y la ejecución del presente PROYECTO DE INVESTIGACIÓN puede verse impactado en tal situación.

RA

JD



PPD LEGAL

MRG

LA

II.7 That "THE SPONSOR" understands and become aware that due to what is mentioned in the previous declaration, it must adjust to the fulfillment of the extraordinary security measures for the follow-up of "THE PROTOCOL".

III. "THE CRO" DECLARES THROUGH ITS REPRESENTATIVE

III.1 PPD Investigator Services LLC, as CRO will act by its agent PPD Mexico, S.A. De C.V. ("CRO").

III.2 That "THE CRO" is a company established according to the Laws of the Republic of Mexico, which is recorded in public deed number 75399 dated December 23, 1998, executed before Cecilio González Márquez, notary public number 151 of Mexico City, whose first testimony was duly recorded in the Public Registry of Property and Commerce on page number 247512.

III.3 That the change of company name is evidenced by the **testimony of the Deed No. Eighty-nine thousand two hundred and fifteen (89,215) dated November 27th, 2001** granted before Mr. Cecilio González Márquez, Notary Public No. 151 of the Federal District, nowadays Mexico City.

III.4 That the Legal Representative of PPD MEXICO S.A. DE C.V. has full authority to sign this Agreement on behalf of "THE SPONSOR", as registered in public

II.7 Que "EL PATROCINADOR" comprende y entiende que, por lo mencionado en la declaración anterior, deberá ajustarse al cumplimiento de las medidas de seguridad extraordinarias para el seguimiento de "EL PROTOCOLO" de investigación.

III. DECLARA "LA CRO" POR CONDUCTO DE SU APODERADO LEGAL:

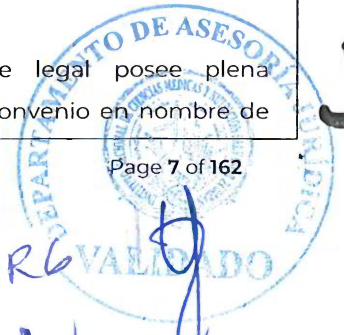
III.1 Que PPD Investigator Services LLC, en su carácter CRO actuará en tal calidad por conducto de su filial en México PPD MÉXICO S.A. DE C.V., en lo sucesivo, "LA CRO".

III.2 Que "LA CRO" es una sociedad constituida según las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la escritura pública número 75399 de fecha 23 de diciembre de 1998 otorgada ante la fe del licenciado Cecilio Gómez Márquez notario público número 151 de la Ciudad de México cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio bajo el siguiente número de folio número 247512.

III.3 Que el cambio de denominación social se acredita mediante el testimonio de la **Escritura Pública No. Ochenta y nueve mil doscientos quince (89,215) de fecha 27 de noviembre de 2001** pasada ante la Fe del Lic. Cecilio Gómez Márquez titular de la Notaría Pública No. 151 del Distrito Federal, hoy Ciudad de México.

III.4 Que su representante legal posee plena autoridad para firmar este Convenio en nombre de

PPD LEGAL



MRG
V

document number 6098 issued on the June 10, 2008, before witness of public notary number 238 of Mexico City, Alfonso Martín León Orantes.

III.5 That the social purpose of **"THE CRO"** is to provide services in executing clinical studies to the pharmaceutical industry; and PPD MEXICO S.A. DE C.V.'s taxpayer registry is **PME990104EV7**.

III.6 That has its adress at Avenida Insurgentes Sur Núm. 730, Floor 7, Colonia del Valle Z.C. 03100 Mexico City,same as for all the legal aims of the hetero agreement.

III.7 That the represented party has ascertained that **"THE SPONSOR"** is duly constituted, in accordance with the laws of its place of origin; for the legal effects derived from this Agreement.

IV. "THE INVESTIGATOR" ON HIS OWN BEHALF, DECLARES THE FOLLOWING:

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

IV.2. That he currently practices as a physician with professional license number **2839436** and with specialty in Infectology certified by the appropriate committee, and that she has the necessary experience to conduct **"THE PROTOCOL"** and has the necessary expertise to conduct the **RESEARCH PROJECT** or **PROTOCOL**, in the terms outlined below.

PPD México, S.A. de C.V. según consta en el documento público número 6098 expedido el 10 de junio de 2008, en presencia del notario público número 238 de la Ciudad de México, Alfonso Martín León Orantes.

III.5 Que el objeto social de **"LA CRO"** es el prestar servicio de conducción de estudios clínicos a la industria farmacéutica; y que el registro de contribuyentes de PPD MEXICO S.A. DE C.V. es **PME990104EV7**.

III. 6 Que tiene su domicilio en Avenida Insurgentes Sur Núm. 730, Piso 7, Colonia del Valle C.P. 03100 Ciudad de México, mismo que señala para todos los fines legales del presente convenio.

III.7 Que su representada se cercioró que **"EL PATROCINADOR"** se encuentra debidamente constituido, conforme a las leyes de su lugar de origen; para los efectos legales conducentes derivados del presente Convenio de Concertación.

IV. DECLARA "LA INVESTIGADORA", POR SU PROPIO DERECHO.

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

IV.2. Que actualmente ejerce como médico con número de cédula **2839436** para especialidad en Infectología, certificado por el comité correspondiente, actualmente adscrita al Departamento de Inmunología y Reumatología de



PPD LEGAL

MRG

IV.3. That he is aware of the content of "THE PROTOCOL" as well as each and every one of the ethical provisions and regulations which must be followed for the execution of this protocol, pledging not to perform activities contrary to these provisions or the Policies and Guidelines that govern "THE INSTITUTE" for such purposes.

V. "THE PARTIES" HEREBY DECLARE THE FOLLOWING:

V.1. That they have negotiated in good faith the terms and conditions of this Agreement through their duly authorized representatives, with full knowledge of its legal implications.

VI. DEFINITIONS:

VI.1. COLLABORATION AGREEMENT: Means the instrument signed between "THE INSTITUTE" and "THE SPONSOR" with the participation of "THE INVESTIGATOR", in accordance with the powers vested in them by Articles 9 of the Organic Law on Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3 section XI, 96, 100 section VI of the General Health Act; 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research and with the powers vested in "THE

"EL INSTITUTO". y que posee la experiencia necesaria para llevar a cabo "EL PROTOCOLO" y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo EL PROYECTO o PROTOCOLO de INVESTIGACIÓN, en los términos que más adelante se señalan.

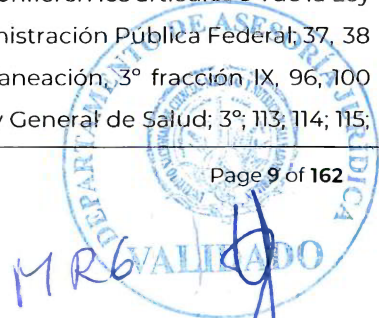
IV.3. Que conoce el contenido de "EL PROTOCOLO" así como de todas y cada una de las disposiciones éticas y normativas a las que tendrá que ajustarse para el desarrollo de ese protocolo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones ni a las Políticas y Lineamientos que rigen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

V. "LAS PARTES" DECLARAN:

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

VI. DEFINICIONES:

VI.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Es el instrumento que se celebra entre "EL INSTITUTO" y "EL PATROCINADOR" con la participación de "EL INVESTIGADOR", de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción IX, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115;



[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

<p>INSTITUTE" by Articles 1 and 9 of the Organic Law of the Federal Public Administration; 5; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV; V, VI, VII and IX; 7 section I; 9 section V; 37; 38; 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 and 45 of the Law of National Health Institutes; Articles 3 sections I, II, XIV and 34 section I of the Organic Law of the Institute and the provisions contained in the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing RESEARCH PROJECTS of the National Health Institutes.</p> <p>VI.2. INSTITUTE: Means the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.</p> <p>VI.3. GUIDELINES: The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources intended for Financing RESEARCH PROJECTS of the National Health Institutes, valid from November 25, 2010.</p> <p>VI.4. COFEPRIS OPINION: The previous opinion issued by the COFEPRIS of the Secretariat for Health at the beginning of the validity of the Agreement, through its Comisión de Autorización Sanitaria [Health Authorization Committee], based on Articles 14 sections VI; VII; VIII; 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the Regulation of the General Health Act for Health Research.</p> <p>VI.5. RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL: Document specifying the background and objectives</p>	<p>116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con las atribuciones conferidas a "EL INSTITUTO" por los artículos 1° y 9° de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5°; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1°; 2° fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 7° fracción I; 9° fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3° fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN de los Institutos Nacionales de Salud.</p> <p>VI.2. INSTITUTO: Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.</p> <p>VI.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN de los Institutos Nacionales de Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.</p> <p>VI.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (COFEPRIS) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.</p>
---	---

RR

JW



PPD LEGAL

M R G

Handwritten signature

<p>of the study or research to be conducted, clearly describing the methodology to be followed.</p> <p>VI.6. SPONSOR: Means an individual or a company with whom this Agreement is signed to provide "THE INSTITUTE" with the RESOURCES to conduct "THE PROTOCOL".</p> <p>VI.7. RESOURCES: Mean the contributions that "THE SPONSOR" through the "THE CRO" will give to "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL"; they are considered external funds and not assets of "THE INSTITUTE"; they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the applicable Value Added Tax Act.</p> <p>VI.8. THE INVESTIGATOR: Means the professional who will be in charge of carrying out and supervising "THE PROTOCOL".</p> <p>VI.9. INSTITUTE STAFF: Means medical and clinical support staff that "THE INSTITUTE" will assign to carry out "THE PROTOCOL".</p> <p>VI.10. FACILITIES: Means the place where "THE PROTOCOL" is carried out or executed, including, if necessary, the facilities, equipment and supplies, in compliance with what is established in the RESEARCH PROJECT or Protocol.</p>	<p>VI.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.</p> <p>VI.6. PATROCINADOR: Será la persona física o moral con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a "EL INSTITUTO" los RECURSOS para la realización de "EL PROTOCOLO".</p> <p>VI.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará "EL PATROCINADOR" a través de "LA CRO" a "EL INSTITUTO" para la realización de "EL PROTOCOLO", los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de "EL INSTITUTO", mismos que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor agregado en términos del artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado en vigor.</p> <p>VI.8. EL INVESTIGADOR: Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de "EL PROTOCOLO".</p> <p>VI.9. PERSONAL DEL INSTITUTO: Será el personal médico y clínico de apoyo, que "EL INSTITUTO" asignará para que se lleve a cabo "EL PROTOCOLO".</p> <p>VI.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta "EL PROTOCOLO", incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el mismo PROYECTO o Protocolo de INVESTIGACIÓN</p>
--	--

PPD LEGAL

MRG

<p>VI.11. PARTICIPATING PERSON Means a healthy or sick individual, selected as a research subject in the Project or Protocol, in accordance with the screening criteria set forth in the protocol or project.</p> <p>VI.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPATING PERSONS: Means the written consent from the participants in "THE PROTOCOL", which "THE INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE" for that purpose must obtain, in accordance with the provisions of Official Mexican Regulation NOM-004-SSA3-2012, the Medical Record and the Ethical Principles agreed upon in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association regarding ethical Principles for medical research in human beings, adopted by the 18th World Medical Assembly, held in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29th World Medical Assembly, held in Tokyo, Japan in October 1975. The 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October, 1983. The 41st World Medical Assembly, held in Hong Kong in September 1989. The 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa in October 1996 and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Classification Note added by the World Medical Association (WMA) General Assembly, Washington 2002; Classification Note Added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, South Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.</p>	<p>VI.11. PERSONA PARTICIPANTE: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.</p> <p>VI.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de los participantes en "EL PROTOCOLO", que deberá obtener "EL INVESTIGADOR" o la persona que designe "EL INSTITUTO" para tal efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.</p>
---	--

Handwritten initials and signature on the right margin.



Handwritten initials 'MR6' and a signature.

<p>VI.13. PARTICIPATING PERSON RESOURCES: Means the RESOURCES provided by "THE SPONSOR" to cover the costs of "THE PARTICIPATING PERSONS", in each RESEARCH PROJECT or Protocol, when required.</p>	<p>VI.13. RECURSOS A LAS PERSONAS PARTICIPANTES: Serán los RECURSOS aportados por "EL PATROCINADOR" para sufragar los gastos de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES", en cada PROYECTO o Protocolo de INVESTIGACIÓN, cuando esto se requiera.</p>
<p>VI.14. RESEARCH COMMITTEES: Mean those in charge of approving and supervising "THE PROTOCOL", in accordance with the Guidelines of the International Conference on Harmonisation (ICH) for Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act for Health Research.</p>	<p>VI.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar "EL PROTOCOLO", conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.</p>
<p>VI.15. MEDICATION AND SUPPLIES: Means the drugs, materials and equipment that will be required to conduct "THE PROTOCOL", which will be provided by "THE SPONSOR", in accordance with the limits and guidelines established in "THE PROTOCOL".</p>	<p>VI.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar "EL PROTOCOLO", los cuales, serán proporcionados por "EL PATROCINADOR", conforme a los límites y pautas establecidas en "EL PROTOCOLO".</p>
<p>VI.16. CONFIDENTIAL INFORMATION: Means all forms, reports, contents and information of "THE PROTOCOL" and any other information provided by "THE SPONSOR" or "THE CRO" and that are generated as a result of conducting the protocol, in accordance with this Collaboration Agreement which shall be the confidential and proprietary information of "THE SPONSOR".</p>	<p>VI.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL: Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de "EL PROTOCOLO" y cualquier otra información proporcionada por "EL PATROCINADOR" o "LA CRO" y que se generen como resultado de la ejecución del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación la cual será información confidencial y de propiedad de "EL PATROCINADOR".</p>
<p>VI.17. PUBLICATION OF THE RESULTS OF THE RESEARCH PROTOCOL: It will be the right of "THE INVESTIGATOR" in charge to publish the results of "THE RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL" to the scientific community, in accordance with the</p>	<p>VI.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene "EL INVESTIGADOR" responsable para publicar los resultados de "EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" a la</p>

PPD. LEGAL

MRG

provisions of Article 120 of Regulation of the General Health Act for Health Research. Any and all publication under this section shall be conducted in the same manner and in full compliance with the process described in section 21 (Publication of the Results) of this COLLABORATION AGREEMENT.

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

VI.19. BIOMEDICAL RESEARCH: Is research related to the study of human subjects, which must be in accordance with the generally accepted scientific principles and should be based on laboratory and animal experiments, as well as in-depth knowledge of the relevant scientific literature.

VI.20. HEALTH RESEARCH: Includes the development of actions that contribute to the knowledge of the biological and psychological processes in humans; knowledge of the links between the causes of disease, medical practice and social structure; prevention and control of health problems; knowledge and assessment of the harmful effects of the environment on health; the study of the techniques and methods that are recommended or employed for the provision of health services, and the production of health supplies.

VI.21. SECRETARIAT: The Ministry of Health.

comunidad científica, de conformidad con lo previsto en el artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Cualquier publicación, bajo esta sección, se realizará de la misma manera y en pleno cumplimiento del proceso descrito en la sección 21 (Publicación de los Resultados) de este ACUERDO DE COLABORACIÓN.

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

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

VI.20. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y a la producción de insumos para la salud.

VI.21. SECRETARÍA: A la Secretaría de Salud.



MRG

LA

RZ

JL

VI.22. THE PERSON IN CHARGE OF THE PROJECT: is "THE INVESTIGATOR", who manages and coordinates the project until its completion, financed with third-party resources, as well as anyone who can obtain the RESOURCES or anyone who is designated by the General Director of "THE INSTITUTE".

VI.23. RESEARCH PROJECT: This is the articulated development, with scientific methodology and protocol authorized by the Internal Research and Ethics Commissions and, if necessary, Biosafety and Animal Research Commissions of the Institute, whose purpose is to advance scientific knowledge about health or illness and its probable application in healthcare; includes research in applied health, basic health, biomedical and health research.

VI.24. RESEARCH SUPPORT: All administrative and operational activities related to a RESEARCH PROJECT.

VI.25. CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION (CRO): The individual or company contracted by a sponsor, to whom one or more activities regarding health research that is sponsored in the country is transferred via a contract. The responsibility for all activities remains with "THE SPONSOR".

That the appearing "PARTIES" reciprocally recognize the capacity by which they are legally bound under the terms of this agreement, and therefore proceed to sign this Collaboration Agreement, in accordance with the following:

VI.22. RESPONSABLE DEL PROYECTO: es "EL INVESTIGADOR" que dirige y coordina el desarrollo del proyecto hasta su conclusión, financiado con RECURSOS de terceros, así como quien logre obtener los recursos o fuera designado por el Director General de "EL INSTITUTO".

VI.23. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales del Instituto, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

VI.24. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

VI.25. ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO/OIC): Aquella persona física o moral contratada por un patrocinador, a la cual se le transfiere mediante un contrato, una o más de las actividades respecto a las investigaciones en salud que se patrocina en el país. La responsabilidad de todas las actividades permanece con "EL PATROCINADOR".

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

Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin.

Handwritten signature in black ink at the bottom left.

PPD LEGAL

Red circular stamp: DEPARTAMENTO DE ASESORIA JURÍDICA, VALIDADO. Includes handwritten initials MRG and a signature.

<p style="text-align: center;">CLAUSES</p> <p>ONE. PURPOSE: Given that "THE PARTIES" have obtained the prior opinion of the COFEPRIS, number 223300912X0237/2022 with approval date April 27th, 2022 which is attached to this Collaboration Agreement as Annex A, "THE INSTITUTE" commits to conduct the scientific research "A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Repeat-dose, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HZN-825 in Patients with Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis" with protocol number HZNP-HZN-825-301 and Ref. 3409, on infectology, which is intended to contribute to the advancement of scientific knowledge, as well as to satisfy the country's health needs, through scientific and technological development, in biomedical, clinical, socio-medical and epidemiology areas, and medical partner, in accordance with what is strictly established "THE PROTOCOL", using the RESOURCES provided by "THE SPONSOR", which in no event become property of "THE INSTITUTE", and will only be under the administration thereof for the agreed purpose, in the terms specified below.</p>	<p>celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con las siguientes:</p> <p style="text-align: center;">CLÁUSULAS</p> <p>PRIMERA. OBJETO: En virtud de que "LAS PARTES" han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), número 223300912X0237/2022 con fecha de aprobación 27 de abril de 2022, el cual, se adjunta al presente Convenio de Concertación como Anexo A, "EL INSTITUTO" se compromete a llevar a cabo "EL PROTOCOLO" de investigación científica denominado: "Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis repetidas, multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de HZN-825 en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa" con número de protocolo N.º HZNP-HZN-825-301 y Ref. 3409, en materia de infectología que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en "EL PROTOCOLO", mediante los RECURSOS que le proporcione "EL PATROCINADOR", los que en ningún caso formaran parte del patrimonio de "EL INSTITUTO", y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.</p>
---	---



Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin of the page.

TWO: "THE PARTIES" agree to conduct **"THE PROTOCOL"** in accordance with the Guidelines of Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonisation (ICH) and the provisions of the General Health Act for Clinical Research and all applicable laws of National and International Entities that may apply to **"THE PROTOCOL"**.

"THE PARTIES" agree that **"THE PROTOCOL"** will be conducted according to all applicable legislation, including Laws, Regulations, Official Mexican Regulations, as well as any other criterion or provision, that establish the competent Mexican authorities involved in the execution of the Study, as well as the relevant international regulations and guidelines, such as the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, applicable laws and regulations on the implementation of good clinical practice in the execution of clinical studies on medicinal products for human use, the guidelines and standards on good clinical practice (e.g., the rules of the International Council on Harmonisation [ICH]) and all national and international regulations on the matter.

Any modification to **"THE PROTOCOL"** proposed by any of **"THE PARTIES"** must be made in writing and approved by **"THE SPONSOR"** and have secured authorization from the corresponding Committees and COFEPRIS if required, otherwise, the modification shall not be admissible.

SEGUNDA: "LAS PARTES" acuerdan que se llevará a cabo **"EL PROTOCOLO"** conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para **"EL PROTOCOLO"**.

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

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

PPD LEGAL

THREE. AMOUNT OF THE CONTRIBUTION: "THE SPONSOR" will give **"THE INSTITUTE"** the RESOURCES to conduct **"THE PROTOCOL"**, in accordance with the amounts and time periods established for the use of RESOURCES set forth in **Annex C**, which is an integral part of this Agreement.

These RESOURCES are considered external funds and not the Property of **"THE INSTITUTE"**, therefore they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the Value Added Tax Act in force. As such, this Agreement will serve as the amplest receipt allowed by law, corresponding to all RESOURCES that **"THE SPONSOR"** provides to **"THE INSTITUTE"** to conduct **"THE PROTOCOL"**.

Annex C of this agreement will specify the amounts that **"THE SPONSOR"** or designee shall pay for the RESEARCH PROJECT, the time of such contributions and the recipient thereof. Such amounts represent the fair market value for the covered costs associated with the RESEARCH PROJECT and not take into account the volume or value of any recommendation or business.

The total amount must include at least the following items:

- 1) Indirect costs;
- 2) Percentage in favor of **"THE INSTITUTE"**;
- 3) Urgent expenses;

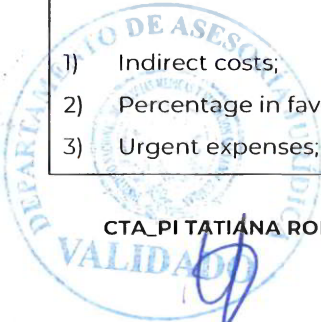
TERCERA. MONTO DE LA APORTACIÓN: "EL PATROCINADOR" entregará a **"EL INSTITUTO"** los RECURSOS para llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"**, conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de RECURSOS estipulados en el **Anexo C**, que forma parte integrante del presente Convenio.

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, por lo que no son gravables, y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado en vigor, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los RECURSOS que **"EL PATROCINADOR"** entregue a **"EL INSTITUTO"** para llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"**.

El **Anexo C** del presente convenio, especificará las aportaciones que **"EL PATROCINADOR"** o la persona que esta designe aportarán por el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, el momento de tales aportaciones y el destinatario. Dichas aportaciones representarán el valor justo de mercado de los costos cubiertos asociados con el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.

Las aportaciones totales deben contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:

- 1) Gastos indirectos;
- 2) Porcentaje a favor de **"EL INSTITUTO"**;
- 3) Gastos de carácter urgente;



- 4) Operating costs;
- 5) Purchasing of supplies and equipment;
- 6) Costs of investment (where applicable);
- 7) Financial compensation for the staff participating in the RESEARCH PROJECT;
- 8) Recruitment of collaborators (where applicable).

"THE PARTIES" agree that the contributions to be covered by "THE SPONSOR" to "THE INSTITUTE" for the conduct of "THE PROTOCOL", must be made by bank transfer to the following account:

BANK ACCOUNT NAME	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN CTA CONCENTRADORA ÚNICA PROY. INV.
Bank	HSBC México S.A.
Subsidiary	29 Huipulco
Account No.	04064773096
standardized banking code	021180040647730964
Swift For operations abroad (if applicable)	BIMEMXMM

- 4) Gastos de operación;
- 5) Adquisiciones de insumos y equipos;
- 6) Gastos de inversión (en caso de ser aplicable);
- 7) Apoyos económicos al personal participante en el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN;
- 8) Contratación de colaboradores (en caso de ser aplicable).

"LAS PARTES" acuerdan que las aportaciones que debe cubrir "EL PATROCINADOR" a "EL INSTITUTO" por el desarrollo de "EL PROTOCOLO", se deberán efectuar mediante transferencia bancaria a la siguiente cuenta:

NOMBRE DE LA CUENTA	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN CTA CONCENTRADORA ÚNICA PROY. INV.
Banco	HSBC México S.A.
Sucursal	29 Huipulco
N° de cuenta	04064773096
Clave Bancaria estandarizada	021180040647730964
Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable)	BIMEMXMM

PPD LEGAL

MRG



- a) Indicate the Agreement number or invoice number (if requested in advance)
- b) Send the proof of payment by email to the **"THE INVESTIGATOR"** and the following financial contact at **"THE INSTITUTE"**: fondos.especiales.investigacion@incmnsz.mx
- c) Indicate the name, email and telephone number of the person to whom the files of the payment receipt (*complemento de pago*) will be sent, once it has been received. This information must be sent to the following email address: lourdes.martinezl@incmnsz.mx.

FOURTH. TERM: "THE INSTITUTE" agrees with **"THE SPONSOR"** that the term of the Agreement will be two **(02) years**, as of the signature date, which may be extended by mutual agreement between **"THE PARTIES"**, by means of an Amended Agreement, provided that the need for extension is reported in writing, at least sixty (60) calendar days beforehand.

FIFTH. ADMINISTRATIVE AND FINANCIAL CLOSURE OF THE RESEARCH PROJECT: The RESEARCH PROJECT may be closed after the date of termination of this Collaboration Agreement, arising from the latest reviews, reconciliations and adjustments to be performed by **"THE SPONSOR"** in conjunction with **"THE INVESTIGATOR"** in order to issue the final contributions to **"THE INSTITUTE"** in accordance with the terms agreed herein.

- a) Indicar el número de Convenio o número de factura (en caso de haberla solicitado por anticipado)
- b) Enviar el comprobante por correo electrónico a **"EL INVESTIGADOR"** y al siguiente contacto financiero en **"EL INSTITUTO"**: fondos.especiales.investigacion@incmnsz.mx
- c) Indicar nombre, correo y teléfono de la persona a la que se le enviará los archivos del complemento de pago, una vez recibido el mismo. Dicha información deberá ser enviada al siguiente correo electrónico: lourdes.martinezl@incmnsz.mx.

CUARTA. VIGENCIA: "EL INSTITUTO" conviene con **"EL PATROCINADOR"** que la vigencia del Convenio será de **(02) dos años**, contado a partir de la fecha de su firma, misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre **"LAS PARTES"**, mediante Convenio Modificatorio, siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación, con por lo menos (60) sesenta días naturales de anticipación.

QUINTA. CIERRE ADMINISTRATIVO Y FINANCIERO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: El cierre del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN podrá realizarse posterior a la fecha de terminación de vigencia del presente Convenio de Concertación, derivado de las últimas revisiones, conciliaciones y ajustes que deba realizar **"EL PATROCINADOR"** en conjunto con **"EL INVESTIGADOR"** para emitir las contribuciones finales a favor de **"EL INSTITUTO"** acorde a lo pactado en este acto consensual.

Handwritten initials: ZR

Handwritten initials: JW



Handwritten initials: MRG

Handwritten initials: JTV

SIXTH. OBLIGATIONS OF "THE SPONSOR":

1. In accordance with the agreed upon amounts and time periods in **Annex C**, **"THE SPONSOR"** shall provide **"THE INSTITUTE"** with the resources in sufficient quantity to conduct and complete the corresponding research project so that the **"THE PROTOCOL"** is not suspended.

a). In the event that **"THE PROTOCOL"** is suspended because **"THE SPONSOR"** does not provide the **RESOURCES** and provided prior written authorization from **"THE SPONSOR"** exists, and the **RESEARCH PROJECT** is considered by the Internal Research Committee of **"THE INSTITUTE"** as priority or of high social and/or financial impact, it may continue to be funded with any of the other of funding sources noted in Article 39 of the Law of the National Institutes of Health, in accordance with point 4 subsection i) of the Guidelines for Administering Third-party Resources intended to fund Research projects in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuation which is not for profit and only serving the social benefit that its development involves, and always in accordance with the applicable laws and regulations, including those related to Intellectual and Industrial Property.

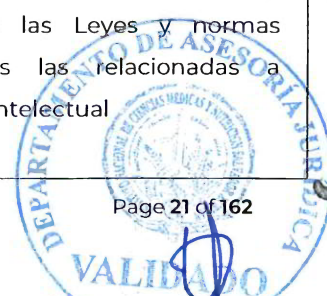
SEXTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":

1. **"EL PATROCINADOR"** aportará a **"EL INSTITUTO"**, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, en el **Anexo C**, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que **"EL PROTOCOLO"** no se suspenda.

a). En el supuesto de que se suspenda **"EL PROTOCOLO"** porque **"EL PATROCINADOR"** no provea los **RECURSOS** y siempre que exista una autorización previa y por escrito de **"EL PATROCINADOR"** y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación de **"EL INSTITUTO"**, como prioritario o de alto impacto social y/o económico, podrá continuar siendo financiado con cualquier otra de las fuentes de financiamiento señaladas en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, esto de conformidad con el numeral 4 inciso i) de los Lineamientos para la Administración de Recursos de terceros destinados a financiar proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuación que se hará sin fines de lucro y únicamente atendiendo al beneficio social que su desarrollo implique, y siempre en apego a las Leyes y normas aplicables, entre ellas las relacionadas a Propiedad Industrial e Intelectual

PPD LEGAL

MRG



b). When the execution of **"THE RESEARCH PROJECT"** is continued at a National Health Institute other than the one originally designated, resources will be transferred, upon **"SPONSOR´s"** approval, to the National Health Institute that takes over responsibility of the research project under the terms of article 41 section ix of the national health institutes act.

c). When RESEARCH PROJECTS financed with third-party resources are carried out, **THE PERSON IN CHARGE OF THE RESEARCH PROJECT** and **"THE SPONSOR"** providing the RESOURCES shall be governed by the provisions of the current regulations and legal resolutions on the subject of copyright and industrial property in force in Mexico. If derived from the Research IP rights arise these are owned by **"THE SPONSOR"**, they cannot be considered rights of **"THE INSTITUTE"**.

2. The temporary economic support for research support staff will be paid monthly by check or electronic transfer according to the actual hours worked on the project, thus **"THE INSTITUTE"** will hire employees under the professional services regimen for fees similar to salaries. The objective to be carried out as well as the reports to be submitted in relation to meeting the objective shall be established in the relevant Agreement.

b). Cuando **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** continúe su desarrollo en un Instituto Nacional de Salud, distinto al que originalmente se le designó, los recursos se transferirán, previa aprobación de **"EL PATROCINADOR"**, al Instituto Nacional de Salud que tome el proyecto de investigación a su cargo, en los términos del artículo 41 fracción ix de la ley de los institutos nacionales de salud.

c). Cuando se realicen PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN financiados con recursos de terceros, **EL RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN** y **"EL PATROCINADOR"** de los recursos, se registrarán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México. Si derivado de la Investigación surgen derechos de propiedad intelectual estos son propiedad de **"EL PATROCINADOR"**, no pueden considerarse derechos de **"EL INSTITUTO"**.

2. Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán en forma mensual, mediante cheque o transferencia electrónica por horas efectivas empleadas en el proyecto, para lo cual **"EL INSTITUTO"** contratará colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales, debiendo establecerse en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes

Handwritten initials: *BJ*

Handwritten initials: *JW*



Handwritten initials: *Handwritten signature*

3. Acknowledge that the goods procured by "THE INSTITUTE" with third party RESOURCES will constitute part of the assets of "THE INSTITUTE", which should be properly inventoried and safeguarded in accordance with the applicable legislation.

4. In the event that a monetary balance remains upon the completion of "THE PROTOCOL", they will become part of the support fund of the assignment Department of "THE INVESTIGATOR", where the study was conducted.

5. "THE SPONSOR" undertakes to conduct the Monitoring Plan of "THE PROTOCOL" in order to verify compliance, under the understanding that such obligation is independent of the supervision of "THE INVESTIGATOR".

SEVENTH. EXTRAORDINARY SECURITY MEASURES FOR THE FOLLOW-UP OF THE RESEARCH PROTOCOL: In order to guarantee the safety of "THE PARTICIPATING PERSONS" in "THE PROTOCOL", "THE SPONSOR" and "THE INVESTIGATOR" undertake to comply with the following additional security measures to those inherent in "THE PROTOCOL":

que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.

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

4. En el caso de que al término de "EL PROTOCOLO", exista algún remanente financiero, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento de adscripción de "EL INVESTIGADOR", lugar donde se realizó la investigación.

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

SÉPTIMA. MEDIDAS DE SEGURIDAD EXTRAORDINARIAS PARA EL SEGUIMIENTO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Con el objetivo de garantizar la seguridad de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", "EL PATROCINADOR" y "EL INVESTIGADOR" se obligan al cumplimiento de las siguientes medidas de seguridad adicionales a las inherentes de "EL PROTOCOLO":

PPD LEGAL

MRG



- a. That, if it is feasible, the scheduled visits of **"THE PARTICIPATING PERSONS"** be contemplated or adjusted through the use of technologies, as long as they have the informed consent for such effect, as well as the technology necessary for such effect, guaranteeing the confidentiality
- b. Postpone the recruitment of new **"PARTICIPATING PERSONS"** in **"THE PROTOCOL"**, in case of putting their safety at risk.
- c. Guarantee access to medication by establishing a strategy so that **"PARTICIPATING PERSONS"** can continue with their treatment, preferably without visiting **"THE INSTITUTE"**. It must be ensured that the medication is to be managed under the criteria of Good Clinical Practice
- d. If **"PARTICIPATING PERSON"** requires a Lab/imaging procedure performed for safety reasons, safety precautions will be taken to ensure **"THE PARTICIPATING PERSON"** is not exposed, even if doing so means performing test in alternate Institute, at **"THE SPONSOR's"** expense.
- e. If there is any risk for **"THE PARTICIPATING PERSONS"**, they must immediately implement any amendment related to the

- a. Que, en caso de resultar viable, se contemplen o ajusten las visitas programadas de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** mediante el uso de tecnologías, siempre y cuando cuente con el consentimiento informado para tal efecto, así como la tecnología necesaria para tal efecto, garantizando la confidencialidad.
- b. Posponer el reclutamiento de nuevas **"PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"**, en caso de poner en riesgo la seguridad de las mismas.
- c. Garantizar el acceso al medicamento estableciendo alguna estrategia para que **"LA PERSONA PARTICIPANTE"** pueda continuar con su tratamiento, preferentemente sin que acuda a **"EL INSTITUTO"**. Deberá asegurarse que el medicamento va a ser manejado bajo los criterios de Buenas Prácticas Clínicas.
- d. Si a **"LA PERSONA PARTICIPANTE"** se le tiene que realizar por seguridad un estudio de gabinete, tomará las medidas necesarias para que no se exponga a **"LA PERSONA PARTICIPANTE"**, incluso si eso significa realizarlas en algún Instituto alterno, asumiendo **"EL PATROCINADOR"** los gastos que con motivo de ello se derive.
- e. En caso de existir algún riesgo para **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** deberá implementar inmediatamente cualquier

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



MRE

[Handwritten signature]

safety of the research subject, in accordance with the Risk Mitigation Plan and the Official Mexican STANDARD NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for the execution of research projects for human health, numeral 10.3.

The amendments to the documents of "**THE PROTOCOL**" generated by the previous situation, although they have already been implemented, must be submitted to the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks (COFEPRIS) using the code COFEPRIS-09-012.

- f. In the event that there is any deviation in the conduct of "**THE PROTOCOL**", the health authority (COFEPRIS) must be notified along with a Risk Mitigation Plan in the respective Partial or Final Report of "**THE PROTOCOL**".

- g. "**THE SPONSOR**" must guarantee that "**THE PARTICIPATING PERSON**", in case of presenting an adverse effect or need hospitalization for issues related to "**THE PROTOCOL**", has an alternative medical Institution to "**THE INSTITUTE**" to be able to provide care, as it is fully aware that the capacity of the facilities of "**THE INSTITUTE**" is limited by being the National Reference Center for medical care of patients with COVID-19, for which "**THE SPONSOR**" will assume all the costs that entail.

enmienda relativa a la seguridad del sujeto de investigación, de acuerdo al Plan de Mitigación del Riesgo y a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral 10.3.

Las enmiendas a los documentos de "**EL PROTOCOLO**" generadas por la situación anterior, aunque ya se hayan implementado, deberán ingresarse ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) mediante la homoclave COFEPRIS-09-012.

- f. En caso de existir alguna desviación en la conducción de "**EL PROTOCOLO**", deberá de notificarse a la autoridad sanitaria (COFEPRIS) junto con un Plan de Mitigación de Riesgos en el Informe Parcial o Final respectivo de "**EL PROTOCOLO**".

- g. "**EL PATROCINADOR**" deberá garantizar que "**LA PERSONA PARTICIPANTE**", en caso de presentar un efecto adverso o necesidad de hospitalización por cuestiones relacionadas con "**EL PROTOCOLO**", cuente con una institución médica alterna a "**EL INSTITUTO**" para poder atenderse, pues está plenamente consciente que la capacidad de las instalaciones de "**EL INSTITUTO**" está limitada por ser Centro Nacional de Referencia para atención médica de pacientes con COVID-19, para lo cual "**EL PATROCINADOR**" asumirá todos los costos que ello conlleva.

PPD LEGAL

MRG



Provided that the above applies to this Protocol.

EIGHT. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE: "THE INSTITUTE" undertakes to ensure that the research project and teaching activities related to **"THE PROTOCOL"**, financed by **"THE SPONSOR"**, comply with the following:

- a) They must be authorized by the General Director of **"THE INSTITUTE"**, subject to favorable rulings of the applicable Internal Research Committees and the COFEPRIS, if applicable due to the nature of **"THE PROTOCOL"**.
- b) **"THE INSTITUTE"**, through its General Director, shall report the progress in the execution of RESEARCH PROJECTS, for the agreed duration of time, to the Governing Body twice a year via the institutional file. The report should include the title of the RESEARCH PROJECT, affiliated site, participating investigators, line of research, scheduled start and end dates, internal and external financing, progress in the first and second semesters, the objectives, details on the progress during the reporting period and observations.
- c) The Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad [Coordinating Committee for

Lo anterior siempre y cuando sea aplicable para el presente Protocolo.

OCTAVA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: "EL INSTITUTO" se compromete a que el proyecto de investigación y actividades docentes relacionadas con **"EL PROTOCOLO"**, financiado por **"EL PATROCINADOR"**, se sujetara a lo siguiente:

- a) Deberán ser autorizados por el Director General de **"EL INSTITUTO"**, previo dictamen favorable de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de ser aplicable por la naturaleza de **"EL PROTOCOLO"**.
- b) **"EL INSTITUTO"**, a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, dos veces al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, centro de adscripción, investigadores participantes, línea de investigación, fecha programada de inicio y término, financiamiento interno y externo, avance al primero y segundo semestre, objetivos, detalles del avance en el periodo de informe y observaciones.
- c) La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada del proyecto

Handwritten initials

Handwritten initials



Handwritten signature

PPD LEGAL

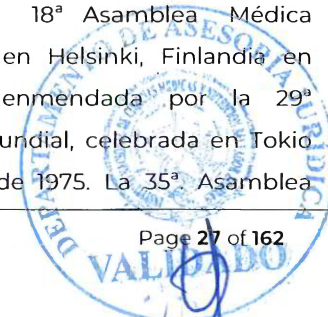
Handwritten initials MRG

Handwritten signature

<p>National Health Institutes and highly specialized hospitals], will be notified of THE INSTITUTE is research project through the governing body's file received by the officer of this Office, as its Secretary.</p> <p>d) The execution of research project will be assessed by the internal committee in charge of monitoring the use of resources intended for research and/or by the internal research Committee at any time and the General Director of "THE INSTITUTE" will report the results to the Governing Body.</p> <p>e) The health research will be conducted according to the general guidelines included in this Collaboration Agreement hereunder in strict compliance with the General Health Law, with the Regulation of the General Health Act for Health Research, as well as to the Official Mexican Regulations, in particular, NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for the execution of health RESEARCH PROJECTS in humans and other applicable provisions.</p> <p>In biomedical research, "THE INSTITUTE" shall be subject to the Declaration of Helsinki of the World Medical Association concerning ethical principles for medical research involving human beings, adopted by the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland in June 1964 and amended by the 29th Medical Assembly World held in Tokyo, Japan in October 1975. The 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy, in October 1983. The 41st World Medical Assembly, held in Hong</p>	<p>de investigación de EL INSTITUTO, a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que reciba el funcionario de esta Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.</p> <p>d) El desarrollo del proyecto de investigación será evaluado por el comité interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados a la investigación y/o por la comisión interna de investigación en cualquier tiempo y el Director General de "EL INSTITUTO" informará de los resultados a la Junta de Gobierno.</p> <p>e) La investigación para la salud, incluida la del presente Convenio de Concertación, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales en estricto apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas Oficiales Mexicanas, en particular, la NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN para la salud en seres humanos, y demás disposiciones aplicables.</p> <p>En materia de investigación biomédica, "EL INSTITUTO" se sujetará a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para la investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª Asamblea</p>
---	--

PPD LEGAL

MR6



Kong, in September 1989. The 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa in October 1996 and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland in October 2000. Classification Note added by the WMA General Assembly, Washington 2002; Classification Note Added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, South Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

f) The Investigators may submit RESEARCH PROJECTS to the Committees described in paragraph a) of this point at any time, so that the Committees may issue a respective opinion.

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

g) In connection with the provision of the Services, "THE INSTITUTION" shall be responsible for providing, at its sole cost and expense, adequate personnel, equipment and other resources necessary to perform the Services.

g) En relación con los Servicios, "LA INSTITUCIÓN" será responsable de proveer, a su único costo y gasto, el personal y equipo adecuados y demás recursos necesarios para brindar los Servicios.

h) "THE INSTITUTION" and "THE INVESTIGATOR" represent that it/he/she does not and will not, at any time during the Term of this Agreement, participate in any other study which, by its nature or its terms, will prevent it/him/her from fulfilling any of the obligations hereunder.

h) "LA INSTITUCIÓN" y "EL INVESTIGADOR" declaran que no participan, ni participarán, en ningún momento, durante la Vigencia de este Acuerdo, en otro estudio que, por su naturaleza o sus términos, les impida o le impida cumplir con cualquiera de las obligaciones a continuación.

Handwritten initials

Handwritten initials



NINTH. TAXES: The RESOURCES that "THE SPONSOR" will give "THE INSTITUTE" to conduct

NOVENA. IMPUESTOS: Los RECURSOS que "EL PATROCINADOR" entregará a "EL INSTITUTO"

PPD LEGAL

MRC

Handwritten initials

"THE PROTOCOL" shall be considered external funds and not assets of "THE INSTITUTE", which will only administer them, therefore they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with the terms of Article 15, Section XV of the applicable Value Added Tax Act.

As such, "THE PARTIES" agree that, in order for "THE SPONSOR" to credit the contribution of the RESOURCES to "THE PROTOCOL", this Collaboration Agreement will serve as the amplest receipt allowed by law for all necessary legal purposes.

TENTH. ABOUT THE PROTOCOL: "THE INSTITUTE" previously agrees with "THE SPONSOR" that the procedures established in "THE PROTOCOL", according to which the procedures established in the study will be carried out, are attached to this Collaboration Agreement as **Annex B**, which is an integral part of this Collaboration Agreement.

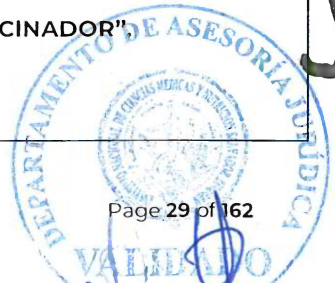
"THE INVESTIGATOR" will conduct the RESEARCH PROJECT in strict accordance with "THE PROTOCOL" approved by "THE SPONSOR", by the applicable Committees and by COFEPRIS, with the applicable Informed Consent Form, with the scope agreed in this Collaboration Agreement and instructions of "THE SPONSOR".

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

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

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

"EL INVESTIGADOR" llevará a cabo el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN estrictamente de acuerdo con "EL PROTOCOLO" aprobado por "EL PATROCINADOR", por los Comités correspondientes y por "COFEPRIS", con el Formulario de consentimiento informado que corresponda, con los alcances pactados en el presente Convenio de Concertación y las instrucciones de "EL PATROCINADOR".



MR6

"THE INVESTIGATOR" will guarantee that all "THE PARTICIPATING PERSONS" enrolled in the RESEARCH PROJECT are informed, in accordance with what is established by the ICH/GCP, about all relevant aspects of their participation in the RESEARCH PROJECT, and that they have given their informed consent in writing using the Informed Consent Form.

"THE PARTIES" agree that in the event of any difference or conflict between "THE PROTOCOL" and this Collaboration Agreement, "THE PROTOCOL" will prevail with regard to the procedures or methodology for the execution of "THE PROTOCOL", issues of science, medical practice and safety of "THE PARTICIPATING PERSONS". In all other matters, what has been agreed in this Collaboration Agreement shall prevail.

ELEVENTH. ABOUT THE INVESTIGATOR: "THE INVESTIGATOR" is obliged to conduct "THE PROTOCOL" and may receive economic support in accordance with Chapter III, Point 10, Article A, Section I of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects.

Likewise, "THE INVESTIGATOR" must comply with the following:

- a) "THE INVESTIGATOR" undertakes to ensure that "THE PARTICIPATING PERSON" at the time of recruitment is not participating in another Research Protocol, as it turns out that during the execution of "THE PROTOCOL" it is known that she/he participates in some other,

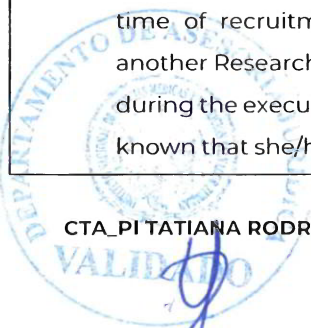
"EL INVESTIGADOR" garantizará que "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" inscritas en el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN sean informados, de conformidad con lo establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, y que hayan dado su consentimiento informado por escrito usando el Formulario de consentimiento informado.

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

DÉCIMA PRIMERA. DE EL INVESTIGADOR: "EL INVESTIGADOR" se obliga a llevar a cabo "EL PROTOCOLO" y podrá recibir apoyos económicos en términos del Capítulo III, Numeral 10, Apartado A, Fracción I, de los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.

Así mismo "EL INVESTIGADOR" deberá ajustarse a lo siguiente:

- a) "EL INVESTIGADOR" se obliga a asegurarse que "LA PERSONA PARTICIPANTE" al momento de su reclutamiento no se encuentra participando en otro Protocolo de Investigación, de resultar que durante la ejecución de "EL PROTOCOLO" se tiene



TR6

Handwritten signature and initials in blue ink.

Handwritten initials in blue ink.

Handwritten initials in blue ink.

"THE INVESTIGATOR" must inform "THE SPONSOR".

- b) Verify and make sure that any person who intends to be recruited to be a "PARTICIPATING PERSON" is able to consent their participation in "THE PROTOCOL" and understanding of its scope, allowing them to decide whether or not to consent to participate.

Similarly, "THE INVESTIGATOR" for purposes that "THE SPONSOR" requires, authorizes the following:

- a) Authorization to Collect Personal Data: "THE CRO" shall be responsible for obtaining express consent from "THE INVESTIGATOR" and INSTITUTE STAFF participating in "THE PROTOCOL", to authorize the collection, processing and transfer of such person's personal data to countries other than the person's own country, including, without limitation, to the United States and Switzerland, even though data protection may not be as developed there, for the following purposes: (i) for the conduct and interpretation of "THE PROTOCOL"; (ii) review by governmental or regulatory authorities; (iii) satisfying legal or regulatory requirements; (iv) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases that serve a comparable purpose; (v) upon request of individual patients and doctors provision to individual patients and

conocimiento que participa en algún otro, "EL INVESTIGADOR" deberá informarlo a "EL PATROCINADOR".

- b) Verificar y cerciorarse que cualquier persona que pretenda reclutarse para que sea "PERSONA PARTICIPANTE" se encuentre en capacidad de consentir su participación en "EL PROTOCOLO" y de comprensión respecto de los alcances del mismo, que le permitan decidir si consiente o no participar.

Del mismo modo, "EL INVESTIGADOR" para efectos que "EL PATROCINADOR" requiera, autoriza lo siguiente:

- a) Autorización para recopilar datos personales: "LA CRO" será responsable de obtener el expreso consentimiento de "EL INVESTIGADOR" y del PERSONAL DEL INSTITUTO que participe en "EL PROTOCOLO", para autorizar la recopilación, el procesamiento y la transferencia de los datos personales de dicha persona a países que no sean el propio país de la persona, incluidos, entre otros, los Estados Unidos y Suiza, aunque la protección de datos no sea tan desarrollada allí, para los siguientes propósitos: (i) para la realización e interpretación de "EL PROTOCOLO"; (ii) revisión por parte de las autoridades gubernamentales o reguladoras; (iii) satisfacer requisitos legales o reglamentarios; (iv) publicación en www.clinicaltrials.gov y sitios web y bases de datos que tienen un propósito comparable; (v) a solicitud de

doctors who may be interested in participating in a clinical trial at **"THE INSTITUTE"**; and (vi) storage in databases for use in selecting sites in future clinical trials.

b) Debarment/Disqualification: **"THE INVESTIGATOR"** and **"THE INSTITUTE"** certify that as of the date of the signing of this Collaboration Agreement, they are not aware that **"THE INVESTIGATOR"**, nor any of his employees, agents or other person under its direction or control in performing services in **"THE PROTOCOL"**, have been debarred, disqualified or banned from conducting clinical trials or are under investigation by any regulatory authority for debarment or any similar regulatory action in any country. **"THE INVESTIGATOR"** agrees to notify **"THE SPONSOR"** immediately in case of knowledge, if any such investigation, disqualification, debarment, or ban occurs.

c) Financial Disclosure: **"THE INVESTIGATOR"** or each sub-investigator shall complete and promptly return a financial disclosure form requested by **"THE SPONSOR"**. Such form shall be updated by **"THE INVESTIGATOR"** or sub-investigator as needed to ensure its accuracy and completeness during **"THE PROTOCOL"** and for one year after trial completion.

pacientes individuales y la provisión de médicos a pacientes individuales y médicos que puedan estar interesados en participar en un ensayo clínico en **"EL INSTITUTO"**; y (vi) almacenamiento en bases de datos para su uso en la selección de sitios en futuros ensayos clínicos.

b) Prohibición/Descalificación: **"EL INVESTIGADOR"** y **"EL INSTITUTO"** certifican que a la fecha de la firma del presente Convenio de Concertación, no tienen conocimiento de que **"EL INVESTIGADOR"**, ni ninguno otro de sus empleados, agentes u otra persona bajo su dirección o control en realizar servicios en **"EL PROTOCOLO"**, ha sido excluido, descalificado o prohibido realizar ensayos clínicos o está siendo investigado por una autoridad reguladora por exclusión o cualquier acción regulatoria similar en cualquier país. **"EL INVESTIGADOR"** acepta notificar a **"EL PATROCINADOR"** de inmediato en caso de tener conocimiento si se produce dicha investigación, descalificación, exclusión o prohibición.

c) Divulgación financiera: **"EL INVESTIGADOR"** o cada subinvestigador deberá completar y devolver sin demora un formulario de divulgación financiera solicitado por **"EL PATROCINADOR"**. **"EL INVESTIGADOR"** o subinvestigador actualizará dicho formulario según sea necesario para garantizar su precisión e integridad durante **"EL PROTOCOLO"** y durante un año después de

RF

JRU



Handwritten signature in blue ink.

MRG

Handwritten signature in blue ink.

PPD LEGAL

<p>TWELVE. AUTHORIZATION OF THE RESEARCH COMMITTEES AND BIOSAFETY COMMITTEE: "THE PARTIES" have obtained authorization from the corresponding Committee(s) to begin "THE PROTOCOL". This authorization is attached to this Collaboration Agreement as Annex D.</p> <p>THIRTEEN. ABOUT RESEARCH COMMITTEES. "THE INSTITUTE" agrees that during the execution of "THE PROTOCOL", it will be subject to monitoring by the relevant Research Committee(s), which will act in accordance with the Guidelines of the "International Conference on Harmonisation (ICH)" for Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act regarding Clinical Research.</p> <p>FOURTEEN. RECRUITMENT OF "PARTICIPATING PERSONS". Once this Collaboration Agreement takes effect, and all necessary approvals have been obtained by the Ethics Committees, as well as any other corresponding authority, "THE INSTITUTE" will begin recruitment of "THE PARTICIPATING PERSONS", in accordance with what is established in "THE PROTOCOL" which constitutes an integral part of this Collaboration Agreement.</p> <p>FIFTEEN. CONSENT OF "THE PARTICIPATING PERSONS". Before beginning any procedure specific to "THE PROTOCOL", "THE INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE" shall obtain</p>	<p>la finalización del ensayo.</p> <p>DÉCIMA SEGUNDA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE BIOSEGURIDAD: "LAS PARTES" han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar "EL PROTOCOLO", autorización que se adjunta al presente Convenio de Concertación como Anexo D.</p> <p>DÉCIMA TERCERA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INSTITUTO" se compromete a que durante la realización de "EL PROTOCOLO", se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes, mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la "Conferencia Internacional de Armonización (ICH)" de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.</p> <p>DÉCIMA CUARTA. RECLUTAMIENTO DE "LAS PERSONAS PARTICIPANTES". Una vez que inicie la vigencia del Convenio de Concertación, y todas las aprobaciones necesarias hayan sido obtenidas por los Comités de Ética, así como cualquier otra autoridad que corresponda, "EL INSTITUTO" comenzará el reclutamiento de "LOS PARTICIPANTES", conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.</p> <p>DÉCIMA QUINTA. CONSENTIMIENTO DE "LAS PERSONAS PARTICIPANTES". Antes de comenzar cualquier procedimiento específico de "EL PROTOCOLO", "EL INVESTIGADOR" o la persona</p>
---	---



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature and the initials 'MRG' and 'JW'.

Handwritten signature in black ink at the bottom left of the page.

PPD LEGAL

MRG

Handwritten signature in blue ink at the bottom right of the page.

written consent from **"THE PARTICIPATING PERSON"**. This obligation also applies to those subjects who are deemed ineligible after the screening process.

The research method that should be carried out with **"THE PARTICIPATING PERSON"** involves obtaining their informed consent, according to the provisions of the Official Mexican Regulation NOM-012-SSA3-2012 and of NOM-004-SSA3- 2012, concerning the Medical Record and the Ethical Principles agreed upon at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975; the 35th World Medical Assembly, held in Venice Italy in October 1983; the 41st World Health Assembly held in Hong Kong in September 1989; the 48th General Assembly Somerset West held in South Africa in October 1996 and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland in October 2000, Classification Note added by the World Medical Association (WMA) General Assembly, Washington 2002; Classification Note Added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, South Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013, and the rule conferring the highest degree of protection for **"THE PARTICIPATING PERSONS"** shall apply in any case.

que designe **"EL INSTITUTO"**, deberá obtener por escrito el consentimiento de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**. Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

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



MRG

Handwritten initials and signature.

Handwritten initials.

Handwritten signature.

"THE SPONSOR" shall also respond to any harm to health derived from the execution of the study, as well as damages resulting from the discontinuation or early suspension of treatment in an unjustified manner, due to causes not attributable to the **"THE PARTICIPATING PERSON"**.

SEVENTEEN. MEDICATION AND SUPPLIES: "THE SPONSOR" agrees with **"THE INSTITUTE"** that it will provide the drugs, materials and equipment necessary for **"THE PROTOCOL"**, in accordance with the terms set forth in the protocol.

All drugs and material supplied by **"THE SPONSOR"** to **"THE INSTITUTE"** to conduct **"THE PROTOCOL"** cannot be used for any purpose other than that established in this Collaboration Agreement. The research drugs, material and equipment for the study will only be used in strict compliance with **"THE PROTOCOL"** and/or any written instructions from **"THE SPONSOR"**.

"THE INSTITUTE, through **"THE INVESTIGATOR"**, shall safeguard the RESEARCH PROJECT drug and store it in a safe, dry place, under protection and the Responsible Investigator shall count the drug received by **"THE SPONSOR"** to be applied and administered to **"THE PARTICIPATING PERSONS"** according to the requirements. **"THE INVESTIGATOR"** shall keep appropriate records and ensure the appropriate supply, handling, storage, distribution and use of the Study Drugs and any other material

"EL PATROCINADOR" también responderá de aquellos daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento y de forma injustificada, por causas no atribuibles a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**.

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

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

"EL INSTITUTO", a través de **"EL INVESTIGADOR"**, salvaguardará y almacenará en un lugar seco, seguro y bajo resguardo el medicamento del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN y será **"EL INVESTIGADOR"** Responsable quien llevará a cabo la contabilidad del medicamento recibido por **"EL PATROCINADOR"** para aplicarse y administrarse a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** de acuerdo a los requerimientos. **"EL INVESTIGADOR"** será quien llevará registros adecuados y asegurará el suministro, manejo,

PPD LEGAL

MRG



Handwritten initials and signatures in blue ink, including 'DR', a stylized signature, and 'JW'.

SIXTEEN. COMPENSATION FOR INJURIES CAUSED BY THE DRUG: "THE SPONSOR" agrees with **"THE INSTITUTE"** and is obliged to assume responsibility for the costs of the medical care required by **"THE PARTICIPATING PERSONS,"** as well as to provide compensation to participants enrolled in **"THE PROTOCOL"** in the event that they suffer an injury caused by the drugs that have been administered in accordance with **"THE PROTOCOL"**, provided that the injury is caused directly by the drug and/or procedures of **"THE PROTOCOL"**, as long as the injuries have not been caused by a violation of the guidelines of **"THE PROTOCOL"** or by **"THE PARTICIPATING PERSON'S"** failure to follow the investigators' instructions or by **"THE PARTICIPATING PERSON'S"** pre-existing medical condition as assessed by **"THE INVESTIGATOR"**; likewise, no compensation will apply to **"THE PARTICIPATING PERSONS"** due to loss of financial income, loss of time or inconvenience for the participants.

If any injuries or lesions that occur do not result directly from the drug and/or procedure of the RESEARCH PROJECT or Protocol, the expenses incurred due to other external causes must be covered directly by **"THE PARTICIPATING PERSONS"** of the RESEARCH PROJECT or Protocol.

DÉCIMA SEXTA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO: **"EL PATROCINADOR"** conviene con **"EL INSTITUTO"**, en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos derivados del cuidado médico requerido por **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**, así como a proporcionar una compensación a los mismos incluidos en **"EL PROTOCOLO"**, en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a **"EL PROTOCOLO"**, siempre que el daño sea causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de **"EL PROTOCOLO"**, en la medida que las lesiones no hayan sido causadas por una violación a los lineamientos de **"EL PROTOCOLO"** o por no cumplir **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** con las instrucciones de los investigadores o por la condición médica preexistente de **"LA PERSONA PARTICIPANTE"** acorde a lo evaluado por **"EL INVESTIGADOR"** asimismo no se aplicará compensación alguna a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** por concepto de pérdida de ingresos económicos, pérdida de tiempo o molestias a los mismos.

Si los daños o lesiones que se llegaran a presentar no son el resultado directo del medicamento y/o procedimiento del proyecto o protocolo de investigación, los gastos que se generen por otras causas ajenas, deberán ser cubiertos directamente por **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del PROYECTO o Protocolo de INVESTIGACIÓN.

Handwritten initials: *RF* and *JLW*



PPD LEGAL

MRG

Handwritten initials: *JA* and *U*

provided by **"THE SPONSOR"**, including, but not limited to, the equipment, in accordance with **"THE PROTOCOL"**.

Upon the termination of this Collaboration Agreement or termination of the applicable RESEARCH PROJECT, **"THE INSTITUTE"**, through **"THE INVESTIGATOR"**, at the request of **"THE SPONSOR"**, shall return or dispose of any unused drug. If applicable, **"THE SPONSOR"** shall pay the costs arising from this.

Once **"THE PROTOCOL"** is concluded, and if the drug provided to **"THE PARTICIPANTS"** had beneficial results in their health, **"THE SPONSOR"**, as compassionate use, is obliged to continue providing it to them so that their treatment is not interrupted and their health is not affected; the time it is necessary to continue providing said drug will be for the time that **"THE PRINCIPAL INVESTIGATOR"** determines in accordance with **"THE PROTOCOL"**.

EIGHTEEN. CUSTODY AND STORAGE OF ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: **"THE INSTITUTE"** agrees with **"THE SPONSOR"** to undertake to keep custody of the documents classified by national and international laws as essential and source of all **"THE PARTICIPATING PERSONS"** of **"THE PROTOCOL"**,

almacenamiento, distribución y uso adecuado de los Medicamentos del Estudio y de cualquier otro material proporcionado por **"EL PATROCINADOR"**, incluyendo, pero no limitando a los equipos, de conformidad con **"EL PROTOCOLO"**.

Tras la rescisión de este convenio de concertación o terminación del proyecto de investigación aplicable, **"EL INSTITUTO"**, a través de **"EL INVESTIGADOR"**, devolverá o eliminará, a petición de **"EL PATROCINADOR"**, cualquier medicamento no utilizado, en su caso, **"EL PATROCINADOR"** costeará los gastos que con motivo de ello se derive.

Una vez que concluya **"EL PROTOCOLO"**, y si el fármaco proporcionado a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** tuvo resultados benéficos en su salud, **"EL PATROCINADOR"**, en calidad de uso compasivo se obliga a continuar proporcionándose para que su tratamiento no se vea interrumpido y su salud afectada; el tiempo que sea necesario continuar con el suministro de dicho fármaco, será por el tiempo que **"EL INVESTIGADOR PRINCIPAL"** determine acorde con **"EL PROTOCOLO"**.

DÉCIMA OCTAVA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: **"EL INSTITUTO"** conviene con **"EL PATROCINADOR"** que se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** de **"EL PROTOCOLO"**,

PMU LEGAL

including medical records, for a period of **five (05) years** from the conclusion of **"THE PROTOCOL"**.

At the end of this period, **"THE SPONSOR"** will take responsibility for the following **ten (10)** remaining years of the fifteen (15) required in total by **"THE SPONSOR"**.

"THE INSTITUTE" will not be responsible for any breach of the obligations established in this clause, if this is caused by the update and/or existence of any unforeseen circumstances or event of force majeure.

NINETEEN. INTELLECTUAL PROPERTY: In the event that **"THE SPONSOR"** is a legal entity belonging to the pharmaceutical industry, all forms, reports, contents and information generated as a result of **"THE PROTOCOL"** shall be property of **"THE SPONSOR"** and therefore it will not grant any privileges to **"THE INSTITUTE"** or to **"THE INVESTIGATOR"**.

In the event that inventions or improvements arise from **"THE PROTOCOL"**, **"THE SPONSOR"** will have the right to request that those are registered in its name before the competent authorities; therefore **"THE INSTITUTE"** shall provide all information and/or documentation related with **"THE PROTOCOL"** required for this purpose.

Any and all intellectual and ownership rights arising from **"THE PROTOCOL"** or with the use of SPONSOR'S

entre otros los expedientes clínicos, por un período de **05 (cinco) años** a partir de la conclusión de **"EL PROTOCOLO"**.

Al término de dicho período **"EL PATROCINADOR"**, se hará cargo de los siguientes **10 (diez)** años restantes de los 15 (quince) requeridos en total por **"EL PATROCINADOR"**.

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

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

En el supuesto de que de **"EL PROTOCOLO"** se deriven invenciones o mejoras, **"EL PATROCINADOR"** tendrá el derecho de solicitar a su nombre el registro de las mismas ante las autoridades competentes, por lo que **"EL INSTITUTO"** le proporcionará toda información y/o documentación referente a **"EL PROTOCOLO"** que requiera para tal efecto.

En todo momento se atribuirán a **"EL PATROCINADOR"** todos y cada uno de los derechos



PPD LEGAL

MRG

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

CONFIDENTIAL INFORMATION made by **"THE INSTITUTE"** shall be attributed to **"THE SPONSOR"**, in accordance with what is required by the applicable legal provisions regarding Copyright and Industrial Property Rights in Mexico.

"THE INVESTIGATOR", to the best of his/her ability, will provide reasonable help to carry out all activities so that **"THE SPONSOR"** or its designee may have and use, according to applicable laws, all inventions and/or discoveries made under this Collaboration Agreement.

"THE PARTIES" cannot use the registered name or names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstances or for any purpose.

TWENTY. CONFIDENTIALITY: "THE PARTIES", during the Research project and after the termination or expiration of the Collaboration Agreement, agree to maintain strict confidentiality regarding the activities and information provided to each other, derived from the execution of **"THE PROTOCOL"** and this Collaboration Agreement, therefore such information cannot be shared, used, disclosed or otherwise made available to third parties and it shall only be disclosed to employees or collaborators who need to know it by virtue of their participation in **"THE PROTOCOL"**, unless this information is required by the appointing authority for such purposes or are classified as public

intelectuales y patrimoniales derivados de **"EL PROTOCOLO"** o con el uso de la **INFORMACIÓN CONFIDENCIAL** del **"EI PATROCINADOR"** hecha por **"EL INSTITUTO"**, ajustándose a lo dispuesto por las disposiciones jurídicas vigentes en materia de Derechos de Autor y de Propiedad Industrial en México.

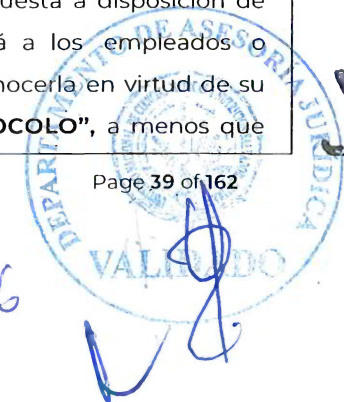
"EL INVESTIGADOR" en la medida de sus posibilidades, proporcionará ayuda razonable para la realización de todas aquellas actividades para que **"EL PATROCINADOR"** o su designado posean y utilicen, según lo previsto en las leyes aplicables, todos los Inventos y/o descubrimientos realizados bajo el amparo de este Convenio de Concertación.

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

VIGÉSIMA. CONFIDENCIALIDAD: "LAS PARTES" durante el proyecto de Investigación y después de la terminación o expiración del Convenio de Concertación, acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución de **"EL PROTOCOLO"** y del presente Convenio de Concertación, por lo que dicha información no podrá ser compartida, usada, revelada o de otra manera puesta a disposición de terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en **"EL PROTOCOLO"**, a menos que

PPD LEGAL

MRG



according to the applicable regulation that applies to **"THE INSTITUTE"** regarding confidentiality and transparency. For clarity, the CONFIDENTIAL INFORMATION, as defined in section VI.16 is the sole property of **"THE SPONSOR"**.

On the other hand, **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** shall use the CONFIDENTIAL INFORMATION exclusively in accordance with the provisions of this Collaboration Agreement, considering such information to be an Industrial Secret pursuant to Articles 82 and 86 of the Industrial Property Act.

The obligation of confidentiality and discretion for **"THE INSTITUTE"** will meet and will have an effect in terms of what is stipulated by the Federal Law on Transparency and Access to Public Governmental Information, General Law on Transparency and Access to Public Information, General Law on the Protection of Personal Data Held on Obligated Subjects, coming into effect from the signing of this Collaboration Agreement and ending when this information enters the public domain.

All study information and study drugs provided to **"THE INVESTIGATOR"** or the results from carrying out the Study are CONFIDENTIAL INFORMATION and are the sole and exclusive property of **"THE SPONSOR"**

dicha información sea requerida por autoridad facultada para tales efectos o tenga clasificación de pública de acuerdo a la normatividad aplicable que en materia de confidencialidad y transparencia rige a **"EL INSTITUTO"**. Para mayor claridad, la INFORMACIÓN CONFIDENCIAL, como se define en la sección VI.16, es propiedad exclusiva de **"EL PATROCINADOR"**.

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

La obligación de confidencialidad y de reserva para **"EL INSTITUTO"** se ajustará y tendrá una vigencia en términos de lo que prevé la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio de Concertación y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

Toda la información y los medicamentos de estudio proporcionados a **"EL INVESTIGADOR"** o resultados de la realización del Estudio son INFORMACIÓN CONFIDENCIAL y son propiedad única y exclusiva de **"EL PATROCINADOR"**

RR

JW



PPD LEGAL

MRG

Handwritten initials and marks at the bottom right of the page.

"THE INVESTIGATOR" will instruct all persons to whom Confidential Information is disclosed to comply with the terms of this Collaboration Agreement.

TWENTY FIRST. PUBLICATION OF THE RESULTS:

Upon the conclusion of the RESEARCH PROJECT or Protocol, **"THE SPONSOR"** shall give **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** authorization to publish the results of **"THE PROTOCOL"** recognizing the rights of both.

Neither **"THE INSTITUTE"** nor **"THE INVESTIGATOR"** shall publish or present the Study results to third parties until one of the following occurs: (a) **"THE SPONSOR"** publishes the results of all sites participating in the Study, (b) **"THE INSTITUTE"** receives notification from **"THE SPONSOR"** that publication of the results of multiple sites is no longer planned, or (c) eighteen **(18) months** after the completion of the multicenter study at all sites.

Before publishing or presenting any study result, whether from one site or several sites, **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** must first provide to **"THE SPONSOR"** a copy of any proposed publication or presentation (in any case "Publicación") for at least thirty (30) days before the submission or presentation of said publication. **"THE SPONSOR"** may request and **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** must comply with said request, (a) for any Confidential Information be deleted or modified or (b) for the publication or presentation to

"EL INVESTIGADOR" instruirá a todas las personas a las que se divulgue Información Confidencial para que cumplan con los términos de este Convenio de Concertación.

VIGÉSIMA PRIMERA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:

Al concluir el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN o Protocolo de Investigación, **"EL PATROCINADOR"** proporcionará a **"EL INSTITUTO"** y a **"EL INVESTIGADOR"** la autorización para publicar los resultados de **"EL PROTOCOLO"** reconociendo el derecho de ambos.

Ni **"EL INSTITUTO"** ni **"EL INVESTIGADOR"** publicarán o presentarán los resultados del Estudio a terceros hasta que se cumpla alguno de los siguientes supuestos: (a) **"EL PATROCINADOR"** publique los resultados de todos los sitios que participan en el Estudio, (b) **"EL INSTITUTO"** recibirá notificación de **"EL PATROCINADOR"** de que la publicación de los resultados de múltiples sitios ya no está planeada, o (c) dieciocho **(18) meses** después de la finalización del estudio multi-sitio en todos los sitios.

Antes de publicar o presentar cualquier resultado del estudio, ya sea de un sólo sitio o de varios sitios, **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deben proporcionar primero a **"EL PATROCINADOR"** una copia de cualquier propuesta de publicación o presentación (en cualquier caso "Publicación") por lo menos treinta (30) días antes de la entrega o presentación de dicha publicación. **"EL PATROCINADOR"** podrá solicitar y **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deberán cumplir con dicha solicitud, (a) que cualquier Información Confidencial

PPD LEGAL

MR6



be delayed for up to sixty (60) additional days to allow **"THE SPONSOR"** to submit patent requests. **Sponsor** may comment on the presentation and **"The Institute"** and **"The Investigator"** will consider such comments in good faith.

In terms of the moral rights of **"THE INVESTIGATOR"**, at all times those who have been involved in the publication must be recognized, in the terms of Articles 19, 20 and 21 of the Federal Copyright Act, applicable in Mexico.

"THE PARTIES" cannot use the registered name or names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstances or for any purpose.

TWENTY TWO. MONITORING, ASSURANCE AND AUDITING OF QUALITY ASSURANCE: **"THE SPONSOR"** agrees with **"THE INSTITUTE"** that under its responsibility, it will designate qualified staff, who will be responsible for the quality control and assurance of the RESEARCH PROJECT or Protocol; therefore, **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** shall provide access to all information arising from **"THE PROTOCOL"**, including all documents serving as the source of the

sea suprimida o modificada o (b) que la publicación o presentación se demore hasta por (60) sesenta días adicionales para permitir que **"EL PATROCINADOR"** presente solicitudes de patente. **"El Patrocinador"** puede comentar sobre la presentación y **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** considerarán dichos comentarios de buena fe.

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

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

VIGÉSIMA SEGUNDA. CONTROL, ASEGURAMIENTO Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD: **"EL PATROCINADOR"** conviene con **"EL INSTITUTO"** que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del proyecto o protocolo de investigación, por lo que **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** facilitaran el acceso a toda información resultante de **"EL PROTOCOLO"**, incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente

JP

JW



BBB LEGAL

MRC

Handwritten initials and marks.

information, such as medical records, images, laboratory reports, etc.

"THE INSTITUTE", following notification, will provide reasonable access to the facilities and medical records directly related to **"THE PROTOCOL"**, when required by any foreign health regulatory agency, as long as **"THE SPONSOR"** and their designees for an audit, monitoring or inspection related to the research project subject to this Collaboration Agreement, notify **"THE INSTITUTE"** at least ten (10) working days in advance of the visit date, unless there are exceptional, duly justified circumstances.

"THE INVESTIGATOR", to the best of their ability, must notify **"THE SPONSOR"** within twenty-four (24) hours of any request for audit or national governmental requirement related to the execution of **"THE PROTOCOL"** subject to this Collaboration Agreement and allow **"THE SPONSOR"** to visit **"THE INSTITUTE"** in response to any request.

"THE PARTICIPATING PERSONS" in **"THE PROTOCOL"** shall be informed that their data may be reviewed at any time by the staff designated by **"THE SPONSOR"** and by the competent authorities, both national and international.

original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

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

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

"LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en **"EL PROTOCOLO"**, serán informados que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por **"EL PATROCINADOR"** y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.

PPD LEGAL

MRG



The anonymity of **"THE PARTICIPATING PERSONS"** in **"THE PROTOCOL"** shall be respected in accordance with ethical standards and applicable laws.

TWENTY-THREE. GENERATION AND TRANSMISSION OF CLINICAL DATA: "THE PARTIES" agree that **"THE INVESTIGATOR"** shall record and document in the medical record all information that is recorded in the case report form, except for information indicated by **"THE SPONSOR"** in writing and which is found in the documentation plan of **"THE PROTOCOL"**. The information transcribed on the case report form shall be sent to the data storage facility within the time periods specified by **"THE SPONSOR"**.

"THE INVESTIGATOR" shall use its best efforts to register the maximum amount of **"THE PARTICIPATING PERSONS"** of the Study agreed with **"THE CRO"** (the "Enrollment Maximum") prior to the date set for completion of enrollment. **"THE CRO"** may reduce this Enrollment Maximum or terminate enrollment at **"THE INSTITUTE"**, at the discretion of **"THE CRO"** and at any time, for example when the overall enrollment goal in the Study is completed across all Study sites. **"THE INVESTIGATOR"** will not register any more **"PARTICIPATING PERSONS"** of the Study specified by the Enrollment Maximum for **"THE INSTITUTE"** and **"THE CRO"** shall not be required to make any contribution for **"THE PARTICIPATING PERSONS"** exceeding the Enrollment Maximum of **"THE INSTITUTE"**. Although they are not obliged to do so, **"THE PARTIES"** may agree in writing to amend the Date established for the completion of the enrollment

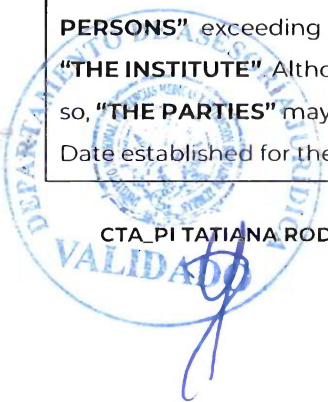
El anonimato de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"** será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.

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

"EL INVESTIGADOR" hará todo lo posible por inscribir la cantidad máxima de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del Estudio acordada con **"LA CRO"** (el "Máximo de inscritos") antes de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción. **"LA CRO"** podrá reducir este Máximo de inscritos o finalizar la inscripción en **"EL INSTITUTO"**, a criterio de **"LA CRO"** y en cualquier momento, por ejemplo, cuando se complete el objetivo global de inscripción en el Estudio entre todos los centros del Estudio. **"EL INVESTIGADOR"** no inscribirá más **"PERSONAS PARTICIPANTES"** del Estudio que los que especifique el Máximo de inscritos para **"EL INSTITUTO"** y **"LA CRO"** no estará obligado a efectuar ninguna aportación por **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** que excedan el Máximo de inscritos de **"EL INSTITUTO"**. Si bien no están obligadas a hacerlo, **"LAS PARTES"** podrán acordar

Handwritten initials

Handwritten initials



PPD LEGAL

MRC *Handwritten signature*

or the Enrollment Maximum of **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**.

If the Study includes the collection by **"THE INSTITUTE"** of material from biological samples of the Study by **"THE PARTICIPATING PERSONS"** of the Study for use of research, **"THE INSTITUTE"** shall comply with all applicable laws, rules, regulations and codes of practice and guidelines relating to the collection, storage, use, shipment and disposition of human biological material in the conduct of the Study with respect to the human biological material of the Study held by **"THE INSTITUTE"**.

TWENTY-FOUR. CORRECTION OF CLINICAL DATA:

"THE INSTITUTE" agrees with **"THE SPONSOR"** that in the event of omissions, errors or ambiguities with regard to the clinical information sent, **"THE SPONSOR"** shall send **"THE INVESTIGATOR"** a report of the data that require re-evaluation or correction. **"THE INVESTIGATOR"** shall attend to and respond to this report within the time periods specified by **THE SPONSOR"**.

TWENTY- FIVE. REPORTING ADVERSE EVENTS:

"THE INSTITUTE" and **"THE INVESTIGATOR"** must report events that, according to the Official Mexican Regulation NOM-220-SSA1-2016, Installation and operation of pharmacovigilance, Guidelines of the "International Conference on Harmonisation (ICH)" and Good Clinical Practice, as well as **"THE PROTOCOL"**, are considered as serious or non-serious adverse events, from baseline and during the

por escrito la modificación de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción o el Máximo de inscritos del **"EL INSTITUTO"** o **"EL INVESTIGADOR"**.

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

VIGÉSIMA CUARTA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS:

"EL INSTITUTO" conviene con **"EL PATROCINADOR"**, que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, **"EL PATROCINADOR"** enviará a **"EL INVESTIGADOR"** un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. **"EL INVESTIGADOR"** atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por **"EL PATROCINADOR"**.

VIGÉSIMA QUINTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS:

"EL INSTITUTO" y **"EL INVESTIGADOR"** deberán reportar los eventos que de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, a las Guías de la "Conferencia Internacional de Armonización (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a **"EL PROTOCOLO"**, se consideren como eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio

DR

J

JW

PPD LEGAL

MRB

execution of the RESEARCH PROJECT or Protocol, without authorization to such effect being required by **"THE SPONSOR"**.

These adverse events shall be reported within no more than **(24) twenty-four** hours after **"THE INVESTIGATOR"** and/or **"THE INSTITUTE"** have become aware of the event.

"THE INSTITUTE" shall make all reasonable efforts possible to provide medical care to **"THE PARTICIPATING PERSONS"** who require in the event of adverse events related to the Study, which must be available at any time it is required. **"THE INSTITUTE"** has the facilities for hospitalization of **"THE PARTICIPATING PERSONS"** if this is required.

The expenses arising from the medical care that **"THE INSTITUTE"** provides to **"THE PARTICIPATING PERSONS"** will be covered by **"THE SPONSOR"**, who must cover them under Level 7 of the Catalog of Recovery Quotas governing **"THE INSTITUTE"**, regardless of whether they have Medical Insurance, in light that care is being provided directly by **"THE INSTITUTE"**, in the event that they suffer an injury caused by the drugs that have been administered in accordance with **"THE PROTOCOL"**.

y durante el desarrollo del PROYECTO o Protocolo de INVESTIGACIÓN, sin que para tal efecto requiera autorización alguna por parte de **"EL PATROCINADOR"**.

El reporte de estos eventos adversos deberá realizarse en un lapso no mayor de **(24) veinticuatro** horas después de que **"EL INVESTIGADOR"** y/o **"EL INSTITUTO"** hayan tenido conocimiento del evento.

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

Los gastos que se generen con motivo de la atención médica que **"EL INSTITUTO"** brinde a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**, serán asumidos por **"EL PATROCINADOR"**, quien deberá cubrirlos bajo el Nivel 7 del Catálogo de Cuotas de Recuperación que rige a **"EL INSTITUTO"**, independientemente de si cuenta con un Seguro Médico, pues la atención se está brindando directamente por **"EL INSTITUTO"**, en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a **"EL PROTOCOLO"**.

En el caso que por alguna causa ajena, caso fortuito o fuerza mayor, la atención médica no pueda ser



DDP LEGAL

MRG

Handwritten initials and signatures in blue ink.

Handwritten initials 'BR' in blue ink.

Handwritten initials 'JW' in blue ink.

In the event of any other cause, fortuitous event or force majeure, medical care cannot be provided by "THE INSTITUTE", "THE SPONSOR" undertakes to insure it to the research subjects with adverse effects related to the drug so that the medical institution of "THE SPONSOR's" choice provides such care, on the understanding that the expenses generated as a result will be covered by "THE SPONSOR", but only for "THE PARTICIPATING PERSONS" injuries as specified in this Clause.

brindada por "EL INSTITUTO", "EL PATROCINADOR" se obliga a asegurarla a los sujetos de investigación que presenten efectos adversos relacionados con el fármaco, para que la Institución médica de la elección de "EL PATROCINADOR" brinde dicha atención, bajo el entendido de que los gastos que con motivo de ello se generen serán cubiertos por "EL PATROCINADOR", pero solo para las lesiones de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" como especifica en la presente Cláusula.

TWENTY-SIX. EMPLOYER LIABILITY: "THE INVESTIGATOR" agrees with "THE SPONSOR" that it is expressly understood, recognized and agreed that each of "THE PARTIES" to this Collaboration Agreement are and will be the employers of their employees participating in "THE PROTOCOL"; therefore each of "THE PARTIES", independently, are and will be responsible in relation to their staff for paying the salaries, benefits, contributions, severance pay or other contributions and obligations payable to their respective employees as a result of their activities performed in accordance with this Collaboration Agreement.

VIGÉSIMA SEXTA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INVESTIGADOR" conviene con "EL PATROCINADOR" que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de "LAS PARTES" de este Convenio de Concertación, son y serán los patrones de sus empleados que participen en "EL PROTOCOLO" y por lo tanto, cada una de "LAS PARTES" en forma independiente, son y serán las responsables con relación a su personal por el pago de los sueldos, prestaciones, contribuciones, indemnizaciones por despido u otras contribuciones, obligaciones pagaderas a sus respectivos empleados que sea resultado de sus actividades realizadas conforme al presente Convenio de Concertación.

"THE PARTIES" UNDERSTAND AND ACKNOWLEDGE THAT FABRICATION, FALSIFICATION OR ALTERATION BY "THE PARTIES" OR ANY EMPLOYEES OR AGENTS OF "THE PARTIES" OF ANY STUDY SUBJECT DATA OR OTHER INFORMATION PROVIDED BY "THE PARTIES" PURSUANT TO THIS AGREEMENT CAN RESULT IN

LAS PARTES ENTIENDEN Y RECONOCEN QUE LA FABRICACIÓN, FALSIFICACIÓN O ALTERACIÓN POR PARTE DE "LAS PARTES" o del PERSONAL DEL ESTUDIO O CUALQUIER EMPLEADO O AGENTE DE "LAS PARTES" DE CUALQUIER DATO DEL SUJETO DE ESTUDIO U OTRA INFORMACIÓN PROPORCIONADA EN CONFORMIDAD CON ESTE

PPD LEGAL

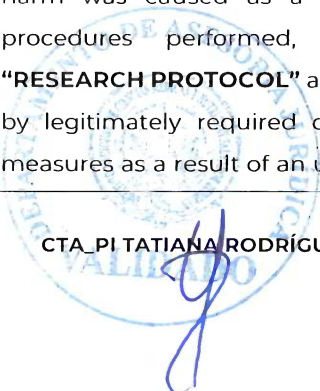
MRG



<p>CRIMINAL ACTIONS AND SANCTIONS AGAINST "THE PARTY" that generates this information AND IN CIVIL LIABILITY TO "THE SPONSOR".</p> <p>TWENTY- SEVEN. COMPENSATION FOR CLAIMS DUE TO INJURIES CAUSED BY THE DRUG AND/OR THE PROCEDURES OF "THE PROTOCOL": "THE SPONSOR" is obliged to release "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" of all obligation and responsibility of any action and/or lawsuit and/or claim that any of "THE PARTICIPATING PERSONS" in "THE PROTOCOL" may bring against them, provided that the damage was directly caused by the drug and/or procedures of "THE PROTOCOL"; such as a reaction to the comparator substances included in "THE PROTOCOL" or a combination of the substances used and approved by "THE SPONSOR" in accordance with "THE PROTOCOL", but only to the extent the injury is not caused by the negligence or willful misconduct of, or non-compliance with "THE PROTOCOL" by "THE INSTITUTE" or "THE INVESTIGATOR", but because the damage has been caused directly by the drug or the procedures of "THE PROTOCOL.</p> <p>"THE SPONSOR" is also obliged to respond if the harm was caused as a result of the diagnostic procedures performed, as indicated in the "RESEARCH PROTOCOL" and if the injury was caused by legitimately required diagnostic or therapeutic measures as a result of an unexpected adverse effect</p>	<p>ACUERDO PUEDE RESULTAR EN ACCIONES PENALES Y SANCIONES CONTRA LA PARTE QUE GENERE ESTA INFORMACIÓN Y EN RESPONSABILIDAD CIVIL PARA "EL PATROCINADOR".</p> <p>VIGÉSIMA SÉPTIMA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO": "EL PATROCINADOR" se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO" como una reacción a las sustancias comparativas incluidas en "EL PROTOCOLO" o a una combinación de las sustancias utilizadas y aprobadas por "EL PATROCINADOR" conforme a los procedimientos contenidos en "EL PROTOCOLO"; siempre y cuando el daño haya sido causado directamente por el medicamento o los procedimientos propios de "EL PROTOCOLO".</p> <p>"EL PATROCINADOR" también se obliga a responder si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en "EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" y que el daño haya sido causado por medidas terapéuticas o de</p>
--	---

ER

JW



DDP LEGAL

HRG

Handwritten signature

caused by the study drug, a comparator drug, the combination of substances or the planned diagnostic procedures agreed upon in **"THE PROTOCOL"**.

"THE SPONSOR" shall also respond to any harm to health derived from the discontinuation or early suspension of treatment in an unjustified manner due to causes not attributable to **"THE PARTICIPATING PERSONS"**.

As such, **"THE SPONSOR"** is obliged to cover legal fees, medical expert fees, expenses and other costs that may be incurred in defense of the actions and/or demands and/or claims that any of **"THE PARTICIPATING PERSONS"** in **"THE PROTOCOL"** may bring against it, which **"THE INSTITUTE"** would have to cover as a result of such actions.

Neither **"THE SPONSOR"** nor **"THE INSTITUTE"** will be liable for harm to **"THE PARTICIPATING PERSONS"**, including, but not limited to, the following circumstances:

- a) Due to intend, fault, negligence and/or medical malpractice by **"THE INVESTIGATOR"** with **"THE PARTICIPATING PERSONS"** of **"THE PROTOCOL"**.
- b) Due to inappropriate use of the study drug by **"THE INVESTIGATOR"**.

diagnóstico legítimamente requeridas, como consecuencia de un efecto adverso inesperado, causado por el fármaco en estudio; por medicación comparativa; por la combinación de sustancias o por procedimientos de diagnóstico previstos y acordados en **"EL PROTOCOLO"**.

"EL PATROCINADOR" también responderá de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento y de forma injustificada por causas no atribuibles a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**.

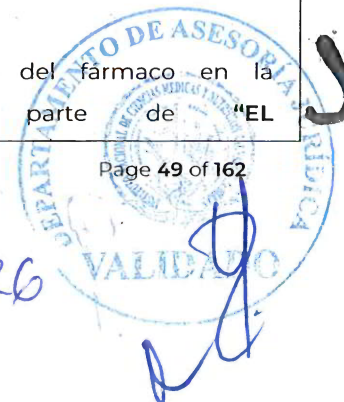
En tal virtud, **"EL PATROCINADOR"** se obliga a cubrir los honorarios legales; honorarios de peritos médicos; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"**, que **"EL INSTITUTO"** tuviera que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

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

- a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de **"EL INVESTIGADOR"** con **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** de **"EL PROTOCOLO"**.
- b) Por el uso indebido del fármaco en la investigación por parte de **"EL**

PPD LEGAL

MRG



c) Due to the use of diagnostic and/or therapeutic measures not expressly required in the **"THE PROTOCOL"** by **"THE INVESTIGATOR"**.

d) Due to a violation of the guidelines of **"THE RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL"** by **"THE INVESTIGATOR"**.

In such cases, **"THE INVESTIGATOR"** will be directly liable to **"THE INSTITUTE"**, **"THE SPONSOR"**, **"THE PARTICIPATING PERSON"**, **"THE CRO"** or any other third party; therefore he will be responsible for any injury or harm caused and he is thus obliged to cover the fees for lawyers, medical experts, compensation, expenses and other fees that may be incurred in defense of the actions and/or demands and/or claims that any of **"THE PARTICIPATING PERSONS"** in **"THE PROTOCOL"** may bring against him, which **"THE SPONSOR"** or **"THE INSTITUTE"** would have had to cover as a consequence of such actions.

TWENTY- EIGHT: RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL REGISTRY: **"THE PARTIES"** agree, authorize and empower **"THE INSTITUTE"** to keep public record of the data from the RESEARCH PROJECT or protocol, which will contain, among other information, the name of **"THE PROTOCOL"**, the information of participating investigators and a summary of the RESEARCH PROJECT or Protocol.

INVESTIGADOR".

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

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

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

VIGÉSIMA OCTAVA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: **"LAS PARTES"** acuerdan, autorizan y facultan a **"EL INSTITUTO"** para que lleve un registro público de los datos del proyecto o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de **"EL PROTOCOLO"**, los datos de los investigadores participantes y un resumen del

RF
JW



PPD LEGAL

MRG

Handwritten signature and initials.

This record will not include details related to methodology or results of "THE PROTOCOL".

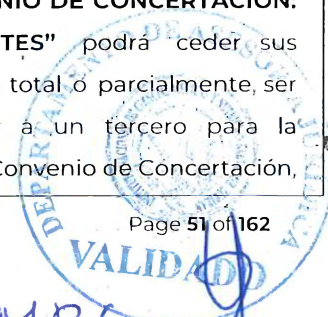
TWENTY- NINE. INTEGRITY AND INTERPRETATION OF THE COLLABORATION AGREEMENT: "THE PARTIES" agree that the terms and conditions of this Collaboration Agreement and its Annexes constitute the entire agreement between "THE PARTIES" and replaces all statements, declarations or agreements, prior or current, verbal or written, made between "THE PARTIES" with regard to the matter of this document, and no **Collaboration Agreement or Contract, recent or subsequent**, may modify or expand it, or be binding for "THE PARTIES", unless it is in writing and is signed by the duly authorized representatives of "THE PARTIES". "THE PARTIES" expressly agree that this document and its annexes **A, B, C, D, E and F** constitute the only Collaboration Agreement between "THE PARTIES" and that there are no other Collaboration Agreements or Contracts between them, of any type, nature or description, express or implicit, verbal or of any other nature, that are not incorporated into this document.

THIRTY. PROHIBITION TO TRANSFER RIGHTS OF THE COLLABORATION AGREEMENT: None of "THE PARTIES" may transfer, substitute or sub-contract this Collaboration Agreement, their rights or obligations, in part or in full, except in the event that it

proyecto o protocolo de investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de "EL PROTOCOLO".

VIGÉSIMA NOVENA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO DE CONCERTACIÓN: "LAS PARTES" convienen que los términos y condiciones de este Convenio de Concertación y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre "LAS PARTES" y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre "LAS PARTES" con respecto a la materia del presente documento, y ningún **Convenio de Concertación o Acuerdo reciente o subsiguiente** podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para "LAS PARTES", a menos que el mismo se realice por escrito y sea firmado por los representantes debidamente autorizados de "LAS PARTES". Está expresamente acordado por "LAS PARTES" que este documento, y sus anexos **A, B, C, D, E y F** constituye el único Convenio de Concertación entre "LAS PARTES" y que no existen otros Convenios de Concertación o Acuerdos entre las mismas, de ningún tipo, naturaleza o descripción, expresos o implícitos, orales o de otra naturaleza que no se hubieran incorporado en el presente documento.

TRIGÉSIMA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Ninguna de "LAS PARTES" podrá ceder sus derechos y/u obligaciones, total o parcialmente, ser sustituida o subcontratar a un tercero para la realización del presente Convenio de Concertación,



PPD LEGAL

MRG

has obtained prior written consent from the other Parties.

"**THE SPONSOR**" reserves the right to assign to its Affiliates or to procure that they exercise some or all of the rights and obligations arising from this Collaboration Agreement, including the payment of any amounts that may accrue under it, subject to prior notification to the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS) and the formalization of any corresponding Amending Agreement which will establish the legal relationship of "**THE SPONSOR**" with the corresponding subsidiary.

THIRTY-ONE. REASONS FOR SUSPENSION OF "THE PROTOCOL": "**THE PARTIES**" agree that the development of "**THE PROTOCOL**" may be suspended by the "**THE INSTITUTE**" when:

- a) There is any risk or serious harm to the health of the "**THE PARTICIPATING PERSONS**" in whom the Research is carried out.
- b) There is report of inefficacy or lack of benefit of "**THE PROTOCOL**" being carried out.
- c) "**THE SPONSOR**" of the **RESOURCES** suspends their supply, and the provisions of Paragraph a) Section 1 of Clause Six of this Collaboration Agreement will be observed.
- d) Fortuitous events or force majeure preventing the performance of the object of this Collaboration Agreement in its obligations, for

salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

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

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

- a) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de "**LAS PERSONAS PARTICIPANTES**" en quienes se realice la investigación.
- b) Cuando se advierta la ineficacia o ausencia de beneficios de "**EL PROTOCOLO**" objeto de desarrollo.
- c) Cuando "**EL PATROCINADOR**" de los **RECURSOS** suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Sexta del presente Convenio de Concertación.
- d) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio de Concertación en las obligaciones a su cargo, para lo



PPD LEGAL

MR6

which purpose the provisions of Clause Thirty-three shall apply.

In the event that any of **"THE PARTIES"** fails to comply with any obligations under this Collaboration Agreement or with the legal statutes that may apply, the Party in compliance with its obligations shall notify the party in breach of its obligations in writing to fix the omission within a period of no more than six (6) working days after being notified, stating the facts and considerations explaining the alleged omission and the actions that it will take to remedy the failure.

If the party in breach of its obligations does not clarify, rectify or fix the omissions within the indicated period, then the other party may demand specific performance or terminate this Collaboration Agreement without a court order by simply notifying it in writing.

THIRTY-TWO. GROUNDS FOR TERMINATION: "THE PARTIES" agree that this Collaboration Agreement may be terminated in the following circumstances:

- a) When **"THE SPONSOR"** of the RESOURCES suspends their supply, and the provisions of Paragraph a) Section 1 of Clause Six of this Collaboration Agreement will be observed.
- b) By **"THE SPONSOR"** at any time, provided that the COFEPRIS is formally notified of the

cual se estará a lo señalado en la cláusula Trigésima Tercera.

En el supuesto de que alguna de **"LAS PARTES"** incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio de Concertación o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a 6 (seis) días hábiles, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

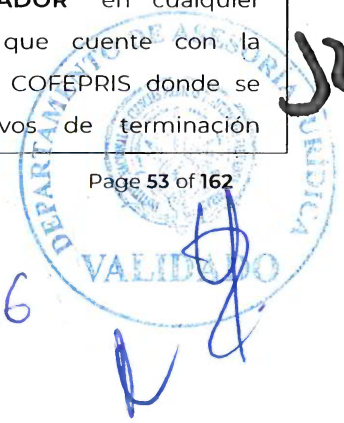
Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio de Concertación sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

TRIGÉSIMA SEGUNDA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: "LAS PARTES" convienen que se podrá dar por terminado el presente Convenio de Concertación en los siguientes supuestos:

- a) Cuando **"EL PATROCINADOR"** de los RECURSOS suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula Sexta del presente Convenio de Concertación.
- b) Por **"EL PATROCINADOR"** en cualquier momento, siempre que cuente con la notificación formal a COFEPRIS donde se expongan los motivos de terminación

PPD LEGAL

MRG



<p>reasons for the early termination of "THE PROTOCOL", if it has requested authorization for its execution from that authority.</p> <p>c) If "THE PARTIES" agree to terminate it in writing;</p> <p>d) If the term expires and "THE PARTIES" do not renew this Collaboration Agreement in writing prior to its expiration;</p> <p>e) Due to any unforeseeable circumstances or force majeure which prevents the execution of the objective of this Collaboration Agreement for a period of more than six (6) months, in which case, "THE PARTIES" may stipulate whether to extend the Term of the Collaboration Agreement, once the unforeseeable circumstances or force majeure have ended;</p> <p>f) If the objective of the Collaboration Agreement is met prior to the expiration of the Term of this document;</p> <p>g) If the budget under this Collaboration Agreement is spent before the expiration of the Term of this document;</p>	<p>anticipada de "EL PROTOCOLO", si para su desarrollo haya requerido autorización por parte de esa autoridad.</p> <p>c) Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito.</p> <p>d) Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio de Concertación por escrito antes de su vencimiento.</p> <p>e) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio de Concertación por un plazo mayor a 6 (seis) meses, para lo cual, "LAS PARTES" podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido.</p> <p>f) Por haberse cumplido el objeto del Convenio de Concertación con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p> <p>g) Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio de Concertación con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p>
--	---

RP
JL



Handwritten signature

Handwritten mark

In the event that any of "THE PARTIES" fail to comply with any of the obligations derived from this Concertation Agreement or from the applicable legal regulations, the Party that has complied must notify in writing the non-compliant party so that it can repair its omission within a period not exceeding 6 (six) business days, from being notified, indicating the facts and considerations that explain the alleged omission and the actions that will be applied to remedy said breach..

If the party that incurred in non-compliance does not clarify, rectify or repair its omissions within the indicated period, then the compliant party may demand forced compliance or terminate this Concertation Agreement without the need for a judicial declaration and by written notification.

In any of the above cases, "THE SPONSOR" shall cover the contributions that are pending settlement and already disbursed by "THE INSTITUTE" until the termination date, in accordance with the amount established in the Collaboration Agreement.

Furthermore, "THE SPONSOR" agrees to reimburse "THE INSTITUTE" for any expenses that are not recoverable, i.e., expenditure for the purchase of goods, hiring of staff, incurred for the execution of "THE PROTOCOL", etc., provided they are reasonable, can be proven and are directly related to this Collaboration Agreement.

En el supuesto de que alguna de "LAS PARTES" incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio de Concertación o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a 6 (seis) días hábiles, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio de Concertación sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

En cualquiera de los supuestos anteriores, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar y ya erogadas por "EL INSTITUTO" hasta la fecha de terminación, conforme al importe fijado en el Convenio de Concertación.

Asimismo, "EL PATROCINADOR" se compromete a reembolsar a "EL INSTITUTO" los gastos no recuperables, es decir, aquellas erogaciones por compra de bienes, contratación de personal, en que se haya incurrido para la ejecución de "EL PROTOCOLO", etc., siempre que éstos sean razonables, sean comprobables y se relacionen directamente con el presente Convenio de Concertación.

RPD LEGAL

MRG

THIRTY-THREE. FORTUITOUS EVENTS OR FORCE MAJEURE. "THE PARTIES" shall not be liable for total or partial breach of the obligations agreed in this Collaboration Agreement arising from causes of force majeure or fortuitous events, this being understood as any present or future event, whether a phenomenon of nature or that is beyond the control of people, that cannot be foreseen or that even foreseeable cannot be avoided. In this regard, none of **"THE PARTIES"** will have any civil liability for damages that could be caused to the counterparty as a result of a breach of this Collaboration Agreement.

Subject to the provision specified in Clause Thirty-One, subsection d), once these events have been successfully overcome, fulfilment of the agreed obligations will resume, preferably in the agreed scopes, where applicable those agreed by **"THE PARTIES"** according to the current situation at the time they are resumed.

THIRTY-FOUR. BRIBERY AND CORRUPTION. "THE INSTITUTE" and **"THE INVESTIGATOR"** will ensure that their actions abide by the provisions set forth in the National Anti-Corruption Law and other applicable provisions.

"THE INSTITUTE" and **"THE INVESTIGATOR"** declare that they will not offer nor pay, nor authorize an offer or payment of money or any other item of value to any public or private entity, with the knowledge or intention to unduly influence an official act or decision

TRIGÉSIMA TERCERA. CASO FORTUITO O FUERZA MAYOR. "LAS PARTES" no serán responsables del incumplimiento total o parcial de las obligaciones pactadas en el presente Convenio de Concertación que tengan origen en causas de fuerza mayor o caso fortuito, entendiéndose por esto a todo acontecimiento presente o futuro, ya sea fenómeno de la naturaleza o que este fuera del dominio de la voluntad del hombre, que no pueda preverse o que aun previendo no puede evitarse. En este sentido, ninguna de **"LAS PARTES"** tendrá responsabilidad civil por daños y perjuicios que pudieran causarse a la contraparte con motivo del incumplimiento del presente Convenio de Concertación.

Sujeto a la disposición especificada en la Cláusula Trigésima Primera inciso d), una vez superados dichos eventos, se reanudará el cumplimiento de las obligaciones pactadas, preferentemente en los alcances pactados, en su caso los que convengan **"LAS PARTES"** acorde a la situación actual en el momento que se reanuden

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

"EL INSTITUTO" y **"EL INVESTIGADOR"** manifiestan que no ofrecerán o pagarán, ni autorizarán una oferta o pago de dinero o cualquier cosa de valor a cualquier otra entidad pública o privada, con el conocimiento o la intención de influir indebidamente en un acto o

ER

JL



PPD LEGAL

MRC



that helps "THE SPONSOR", "THE CRO" or "THE INSTITUTE" or any Investigator in obtaining an undue advantage, inappropriate retention of business or business management to any public or private person or entity related to this purpose.

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" declare that, to the best of their abilities, they will prevent staff from engaging in any activity that is prohibited by applicable Anti-Corruption Legislation, including bribes, corruption, rewards or other corrupt business practices.

THIRTY-FIVE. ANNEXES: The following annexes are part of this Collaboration Agreement:

Annex A: Favorable opinion from the COFEPRIS through its Health Authorization Committee;

Annex B: Research Protocol;

Annex C: Use of RESOURCES;

Annex D: Authorization from the Relevant Committees;

Annex E: Informed Consent Form;

Annex F: Delegation of Powers Letter

THIRTY-SIX. ADDRESSES: All notices and disclosures that "THE PARTIES" must send one another in relation to this Collaboration Agreement shall be made in writing and sent by certified mail with acknowledgment of receipt or via any other means that will ensure that the addressee receives such notifications. For the above-mentioned purposes, "THE PARTIES" indicate the following addresses:

decisión oficial que ayude a "EL PATROCINADOR", "LA CRO" o a "EL INSTITUTO" o cualquier Investigador en la obtención de una ventaja indebida, retención inapropiada de negocios o dirección de negocios a cualquier persona o entidad pública o privada relacionadas con su objeto.

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

TRIGÉSIMA QUINTA. ANEXOS: Forman parte del Convenio de Concertación los siguientes anexos:

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

Anexo B: Protocolo de Investigación;

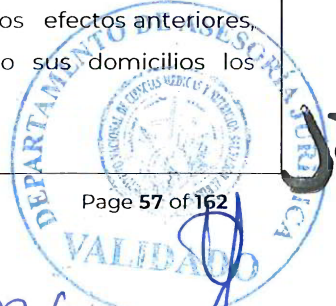
Anexo C: Uso de los recursos;

Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes;

Anexo E: Consentimiento Informado;

Anexo F: Carta de Delegación de Facultades

TRIGÉSIMA SEXTA. DOMICILIOS: Todos los avisos y notificaciones que "LAS PARTES" deben darse en relación con el presente Convenio de Concertación, se harán por escrito y se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, "LAS PARTES" señalan como sus domicilios los siguientes:



PPD LEGAL

MRG

The Sponsor:	70 St. Stephen's Green, Dublin 2, D02E2X4, Ireland	EL PATROCINADOR:	70, St. Stephen's Green, Dublín 2, D02E2X4, Irlanda
The CRO:	929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA and Avenida Insurgentes Sur No. 730 Piso 7, Colonia Del Valle Norte, Mexico City, P.C. 03100	La CRO	Avenida Insurgentes Sur No. 730 Piso 7, Colonia Del Valle Norte, Ciudad de México, C.P. 03100
The Institute:	Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, Mexico City.	EL INSTITUTO:	Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.
The Investigator:	Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, Mexico City.	LA INVESTIGADORA:	Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

THIRTY-SEVEN. CONFLICTS OF INTEREST. "THE PARTIES" declare that on the date of signing, there are no conflicts of interest.

For **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"**, conflict of interests is understood as the possible impact on the impartial execution and objective of the functions of the Public Servants, in this case, the

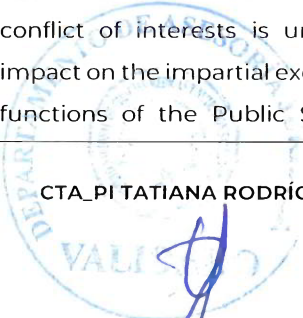
TRIGÉSIMA SÉPTIMA. CONFLICTO DE INTERESES. "LAS PARTES" manifiestan que, a la fecha de firma del presente instrumento, no existe conflicto de intereses.

Para **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"**, conflicto de intereses se entiende como la posible afectación del desempeño imparcial y objetivo de las

Handwritten initials

Handwritten initials

Handwritten initials



execution of **"THE PROTOCOL"** due to personal, family or business interests.

In accordance with what is stipulated in Article 37 of the General Administrative Responsibilities Act, **"THE INVESTIGATOR"** and the sub-investigators, being part of **"THE INSTITUTE"** and conducting scientific research, based on this Collaboration Agreement conduct activities linked to **"THE SPONSOR"** for the execution of **"THE PROTOCOL"** and therefore shall receive the benefits planned by the Guidelines for the Administration of Resources of Third Parties to Finance Research Project Research Projects of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, always abiding by the regulatory provisions governing **"THE INSTITUTE"** and without these benefits being considered as such for the effects of Article 52 of the cited Law.

THIRTY-EIGHT. JURISDICTION AND AUTHORITY: For the interpretation and completion of this Collaboration Agreement, and for all matters not expressly provided herein, **"THE PARTIES"** submit to the jurisdiction of the Federal Courts of Mexico City, thereby waiving the jurisdiction which may otherwise correspond due to their current or future domicile.

Having read this document and having been informed of its scope and contents, **"THE PARTIES"** involved herein sign and ratify it in four counterparts in Mexico City on May 31st, 2022.

funciones de los Servidores Públicos, en este caso, el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"** en razón de intereses personales, familiares o de negocios.

Conforme a lo previsto en el artículo 37 de la Ley General de Responsabilidades Administrativas, **"EL INVESTIGADOR"** y los investigadores colaboradores, al formar parte de **"EL INSTITUTO"** y desarrollar de investigación científica, con base en el presente Convenio de Concertación realizan actividades de vinculación con **"EL PATROCINADOR"** para el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"** y por ende, podrán recibir los beneficios que prevén los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, siempre ajustándose a las disposiciones normativas que rigen a **"EL INSTITUTO"** y sin que dichos beneficios se consideren como tales para efectos de lo contenido en el artículo 52 de la citada Ley.

TRIGÉSIMA OCTAVA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA: Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio de Concertación, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, **"LAS PARTES"** se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales de la Ciudad de México, por lo tanto, renuncian al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

Leído que fue el presente instrumento y enteradas **"LAS PARTES"** que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México el día 31 de mayo de 2022.

PPD LEGAL

FOR THE INSTITUTE/ POR EL INSTITUTO

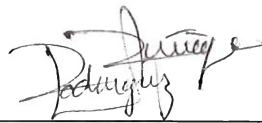


DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ
GENERAL DIRECTOR/DIRECTOR GENERAL

ATTENDS/ASISTE



DR. GERARDO GAMBA AYALA
RESEARCH DIRECTOR/DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN



TATIANA RODRÍGUEZ REYNA
INVESTIGATOR IN CHARGE OF THE RESEARCH PROJECT/ INVESTIGADORA
RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.



PPD LEGAL

MRG



Marina Rull

**DR. MARINA RULL GABAYET
HEAD OF THE DEPARTMENT OF IMMUNOLOGY AND RHEUMATOLOGY/
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA.**

**FIRMA EN REPRESENTACIÓN DE "EL PATROCINADOR" / SIGNATURE ON BEHALF
OF "THE SPONSOR"**

Jose Viramonte

**Name/Nombre:
Date/Fecha:**

HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC

LEGAL REPRESENTATIVE / REPRESENTANTE LEGAL
*C. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID EN SU CALIDAD DE APODERADO LEGAL
DE PPD, EN REPRESENTACION DEL PATROCINADOR / JOSE LUIS VIRAMONTES
MADRID IN HIS CAPACITY OF LEGAL REPRESENTATIVE OF
PPD ON BEHALF OF THE SPONSOR.*

**FIRMA "LA CRÓ" POR CONDUCTO DE SU REPRESENTANTE LEGAL/ SIGNATURE
"LA CRO" THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE.**

Jose Viramonte

**C. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID
LEGAL REPRESENTATIVE THE CRO / REPRESENTANTE LEGAL DE LA CRO**

RR

REVISIÓN JURÍDICA/ LEGAL REVIEW

*JLV
MR6*



Viramonte

PPD LEGAL

U

LCDA. LIZET OREA MERCADO
HEAD OF LEGAL COUNSEL DEPARTMENT / JEFA DEL DEPARTAMENTO DE
ASESORÍA JURÍDICA

APPROVAL FINANCIAL/ADMINISTRATIVE/ VO BO. ADMINISTRATIVO/
FINANCIERO

L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA
DIRECTOR OF ADMINISTRATION / DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN

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



CTA_PI TATIANA RODRÍGUEZ REYNA_EG_30Aug21_Contract No. INS-17697-STA.