

ANEXO A-001

"Anexo de Ejecución de Proyecto Específico de Investigación"

INCMN/307/8/PI/048/2024

ANEXO DE EJECUCIÓN DE PROYECTO ESPECÍFICO DE INVESTIGACIÓN 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, DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA SEGUNDA PARTE, EN SU CALIDAD DE ORGANIZACIÓN DE MANEJO DE SITIO, "SMO AND SCIENTIFIC SERVICES", SOCIEDAD ANÓNIMA PROMOTORA DE INVERSIÓN DE CAPITAL VARIABLE, EN ADELANTE "ETCURAE", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR PATRICIA CAROLINA CAMPA MOYA, EN SU CARACTER DE APODERADA LEGAL; POR UNA TERCERA PARTE AVANT SANTÉ RESEARCH CENTER S.A. DE C.V., EN ADELANTE "CRO", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR JOHN SRIDHAR RAVELA, EN SU CARÁCTER DE APODERADO LEGAL Y POR UNA CUARTA PARTE EL DR. RICARDO ULISES MACÍAS RODRÍGUEZ, EN SU CARÁCTER DE "INVESTIGADOR (A) PRINCIPAL"; A QUIENES DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ "LAS PARTES"; QUIENES LO CELEBRAN DE CONFORMIDAD CON LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CONSIDERACIONES:

I. ANTECEDENTES:

1. El día 14 de junio de 2024 (dos mil veinticuatro) "EL INSTITUTO" y "ETCURAE" celebraron el Convenio Marco de Colaboración Académica y de Investigación con Número **INCMN/334/8/PI/038/2024**, (en adelante "EL CONVENIO MARCO"), el cual tiene como objeto establecer las bases de concertación para la vinculación científica y de investigación entre "EL INSTITUTO" y "ETCURAE", esta última en su carácter de **Site Managment Organization ("SMO")** o como **Organización de Manejo de Sitio**, a fin de ejecutar actividades de Investigación Clínica y de Investigación Observacional, ambas Patrocinadas, y enfocadas a las líneas terapéuticas relacionadas a Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD) en el Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del Departamento de Gastroenterología, a cargo de la Dra. Nayeli Cointa Flores.
2. En el numeral "1.5.2.- Sobre la contratación de Proyectos" de "EL CONVENIO MARCO", "LAS PARTES" convinieron siempre que cuente con autorizaciones de los Comités Internos de "EL INSTITUTO" e ingreso de sometimiento a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, se formalizará el Anexo de Ejecución que corresponda al Proyecto Específico de Investigación que se pretende ejecutar, de acuerdo al formato denominado "Anexo de Ejecución del Proyecto de Investigación" contenido en el "ANEXO A" de "EL CONVENIO MARCO" y, una vez firmado, formará parte integrante del mismo.



3. **"EL INSTITUTO" y "ETCURAE"** convinieron que en dicho el Anexo de Ejecución se establecerían las cuestiones técnicas, financieras, administrativas o de cualquier otra naturaleza relativas al Proyecto de Investigación que se pretenda ejecutar bajo pleno conocimiento de que, de no contar con las autorizaciones sanitarias correspondientes, no podrá iniciar su ejecución.
4. Que, en cumplimiento a los compromisos pactados en **"EL CONVENIO MARCO"**, **"ETCURAE"** presentó a la Coordinadora del Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del Departamento de Gastroenterología **"EL INSTITUTO"** el Protocolo y Proyecto de Investigación denominado **"Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del Hígado graso no alcohólico"**, en lo sucesivo, **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**.
5. Que el Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del Departamento de Gastroenterología de **"EL INSTITUTO"**, determinó la viabilidad técnica y económica de **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**, acordando que será el **Dr. Ricardo Ulises Macias Rodríguez**, quien fungirá como investigador (a) principal.
6. Que, conforme a lo señalado en los numerales anteriores, **"LAS PARTES"**, celebrarán el presente Anexo de Ejecución a efecto de establecer los términos y condiciones técnicas, administrativas y operativas correspondientes para la ejecución de **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**.

Tomando en cuenta las consideraciones previamente expuestas, **"LAS PARTES"** realizan las siguientes:

II. DECLARACIONES:

I. Declara **"EL INSTITUTO"**:

- a. Que ratifica en todas y cada una de sus declaraciones señaladas en **"EL CONVENIO MARCO"**.
- b. Que **"EL INSTITUTO"** ejecuta proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.
- c. Que con fecha 18 de agosto del 2023, se expidió oficio con número MCONTROL-1242/2023, firmado por el Presidente del Comité de Investigación, Dr. Carlos A. Hinojosa Becerril y por el Presidente del Comité de Ética en Investigación, Dr. Sergio C. Hernández

Handwritten signatures and initials:
G
SR
SR
CAS



5720

Jiménez, dirigido al Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez en su calidad de Investigador Principal; mediante el que se aprobó el Protocolo de Investigación Clínica, titulado: 2716-CL-102 "Estudio de fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico. Dicho oficio forma parte integral del presente anexo como **Apéndice 1**.

II. Declara "**ETCURAE**":

- a. Que ratifica en todas y cada una de sus declaraciones señaladas en "**EL CONVENIO MARCO**".

Que el Protocolo de Investigación Clínica, titulado: 2716-CL-102 "Estudio de fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico es patrocinado por ORSOBIO, INC., quien aprobó que a "**EL INSTITUTO**" como sitio de investigación y autorizó que Avant Santé Research, S.A. de C.V. funja como Organización de Investigación por Contrato (CRO), en lo sucesivo "**LA CRO**".

- b. Que conjuntamente con "**Avant Santé Research, S.A. de C.V.**", suscribió la Carta de Alcances del Convenio de fecha 24 de junio de 2024, por el cual informan a "**EL INSTITUTO**" que **Avant Santé Research, S.A. de C.V.**, en su calidad de CRO autorizada por "**EL PATROCINADOR**", reconoce y acepta los términos y condiciones de "**EL CONVENIO MARCO**" y que estos se hicieron del conocimiento de "**EL PATROCINADOR**". **APÉNDICE 6.**
- c. Que la "**CRO**" manifestó formalmente a "**EL INSTITUTO**", mediante carta de fecha 16 julio de 2024, su intención de que el "**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**" se ejecute en "**EL INSTITUTO**" y su aceptación para que "**ETCURAE**" funja como **Site Managment Organization ("SMO")** o como **Organización de Gestión de Sitios de "**EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**",** de conformidad con "**EL CONVENIO MARCO**" suscrito entre "**ETCURAE**" y "**EL INSTITUTO**". **APÉNDICE 9.**

III. Declara el "**CRO**":

- a. Que es una sociedad anónima de capital variable constituida conforme a las leyes de los Estados Unidos Mexicanos, tal y como se acredita mediante la escritura pública no. 1828 de fecha 19 de noviembre del 2011, ante la fe del notario público Lic. Jorge Iván Salazar Tamez de la notaría pública número 143, con domicilio en el Municipio de Santiago Nuevo León Nuevo León.
- b. Que su representante legal, el **C. JOHN SRIDHAR RAVELA**, de conformidad con el poder notarial número 3297 de fecha 05 de marzo de 2022, otorgada por el Notario Público número 143, con domicilio en el Municipio de Santiago Nuevo León Nuevo León, cuenta con poderes y facultades suficientes para celebrar el presente Anexo en nombre y representación del "**CRO**"; mismos que a la fecha no le han sido revocados, modificados o limitados en forma alguna.

Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin, including a large signature at the top, initials 'JR' in the middle, and 'CMS' at the bottom. A circular stamp with the word 'VALIDAD' is partially visible at the bottom right.



- c. Que tiene su domicilio para oír y recibir toda clase de avisos, documentos y/o notificaciones relacionadas con el presente Contrato el ubicado en Av. Lázaro Cárdenas 500, Residencial San Agustín, San Pedro Garza García, Nuevo León, C.P. 66260.
- d. Que se encuentra debidamente inscrita en el Registro Federal de Contribuyentes de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público bajo la clave ASR111119Q44.
- e. Que su deseo celebrar el presente Anexo de Ejecución del Proyecto Específico de Investigación conforme a los términos y condiciones que aquí se establecen.
- f. Que reconoce la personalidad con la que comparecen **"EL INSTITUTO"**, **"ETCURAE"** y el **"INVESTIGADOR"** a la celebración del presente.
- g. Que en su calidad de Contract Research Organization, gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción del Protocolo número 2716-CL-102 denominado **"Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del Hígado graso no alcohólico"** en **"EL INSTITUTO"** bajo la dirección del investigador principal Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez, misma que fue autorizada mediante número 233300912X2648/2024 de fecha 06 de junio del 2024, signada por José Antonio Sulca Vera, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos, donde se autorizó a **"EL INSTITUTO"** como Centro Participante para el desarrollo de dicho protocolo en su versión original de fecha 09 de Junio de 2023, y primera enmienda del 26 de febrero del 2024, versión en español, cuyo patrocinador es **OrsoBio Inc**, en lo sucesivo, **"EL PATROCINADOR"**.
- h. Que el documento sin fecha número 233300410A0212/2024, signado por el Lic. Antonio Sulca Vera, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, es la autorización inicial de **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**.
- i. Que, bajo protesta de decir verdad manifiesta que fue designada por **"EL PATROCINADOR"** como Contract Research Organization, en adelante **"CRO"**, conforme a la Carta de Delegación de Responsabilidades del Patrocinador de fecha 14 de agosto de 2023 (**APÉNDICE 8**), en la que otorgó poder para representar y actuar en representación de **"EL PATROCINADOR"** para la conducción del **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** en México, lo cual conlleva la autorización para realizar, entre otras actividades, negociar contratos y acuerdos con los centros de investigación.
- e. Que **Avant Santé Research Center, S.A. de C.V** manifestó a **"EL INSTITUTO"** mediante carta del 16 de julio de 2024, su intención de que el **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** se ejecute en **"EL INSTITUTO"** y su aceptación para que **"ETCURAE"** funja como **Site Managment Organization ("SMO")** o como **Organización de Gestión de Sitios** de **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**, de conformidad con el convenio Marco suscrito entre **"ETCURAE"** y **"EL INSTITUTO"**. **APÉNDICE 9.**
- j. Que conjuntamente con **"ETCURAE"**, suscribió la Carta de Alcances del Convenio de fecha 24 de junio de 2024, por el cual informan a **"EL INSTITUTO"** que **Avant Santé**

Handwritten signatures and initials on the right margin, including a large signature at the top, a checkmark, and initials 'AS' and 'CNS' at the bottom.



Research, S.A. de C.V. , en su calidad de CRO autorizada por "**EL PATROCINADOR**", reconoce y acepta los términos y condiciones de "**EL CONVENIO MARCO**" y que estos se hicieron del conocimiento de "**EL PATROCINADOR**". **APÉNDICE 6.**

- k. Que manifiesta, bajo protesta de decir verdad, que "**EL PATROCINADOR**" conoce y acepta los alcances del presente Anexo de Ejecución.
- l. Que garantiza que "**EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**" cuenta con la Póliza de Seguro correspondiente. **ÁPENDICE 7.**

IV. Declara el/la "**INVESTIGADOR (A)**":

- a. Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio.
- b. Que actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano; que acredita con cédula profesional número **7605520** y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación en los términos que más adelante se señalan.
- c. 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 a "**EL INSTITUTO**" para tales efectos.
- d. Que no está inhabilitado para ejercer su profesión, considerando cualquier reglamentación, legislación nacional y/o internacional.
- e. Que ha leído el protocolo de proyecto y acepta realizar las actividades relativas para el cumplimiento de los objetivos del "**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**".

V. Declaran "**LAS PARTES**" conjuntamente:

- a. Que con el objetivo de garantizar la seguridad de los "**Sujetos de Investigación**" en el "**PROTOCOLO**", "**LA PARTES**" se obligan al cumplimiento de las siguientes medidas adicionales a las inherentes de el "**PROTOCOLO**".
- b. Que "**EL INSTITUTO**", a través del "**INVESTIGADOR**" deberán notificar 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 "International Council of Harmonization (ICH)", así como a el "**PROTOCOLO**", se consideren como eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto de Investigación, sin que para tal efecto requiera autorización alguna por parte de "**EL PATROCINADOR**" o de el "**CRO**".
- c. Que el notificar de estos eventos adversos deberá realizarse en un lapso no mayor de 24 (veinticuatro) horas después de que el "**INVESTIGADOR**" haya tenido conocimiento del evento.
- d. Que "**EL INSTITUTO**", hará los esfuerzos razonables en la medida de sus posibilidades de acuerdo a su capacidad Instalada para proporcionar atención médica a los "**Sujetos de Investigación**" del "**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**" que lo requieran en caso de

G
JR
↑
BR
CMA



CAA

eventos adversos relacionados con el "**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**", la cual debe estar disponible en cualquier momento que sea requerida.

- e. Que "**EL INSTITUTO**" cuenta con instalaciones para internación de los "Sujetos de Investigación" de "**EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**" cuando así fuera necesario.
- f. Que los gastos que se generen con motivo de la atención médica que "**EL INSTITUTO**" brinde a los "Sujetos de Investigación" de "**EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**", serán asumidos por "**EL PATROCINADOR**" de "**EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**", 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**".
- g. Que en caso de que, por alguna causa ajena, caso fortuito o fuerza mayor, la atención médica no pueda ser brindada por "**EL INSTITUTO**", "**EL PATROCINADOR**", a través de el "**CRO**" y "**EL INVESTIGADOR**" acordarán la mejor estrategia para garantizar que la atención a los "Sujetos de Investigación" que presenten eventos adversos relacionados con el medicamento, sea brindada por un tercero, bajo el entendido de que los gastos que con motivo de ello se generen serán cubiertos por "**EL PATROCINADOR**".
- h. Que es su voluntad, celebrar el presente Anexo, en los términos y condiciones que más adelante se precisan.
- i. Que el presente Anexo es vinculante y forma parte integral de "**EL CONVENIO MARCO**".

Expuestos los previos antecedentes y declaraciones, "**LAS PARTES**" exponen las siguientes:

III. ALCANCES

1. TÍTULO DEL PROYECTO.

El presente Anexo de Ejecución tiene por objeto describir los alcances de "**EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**" titulado: "**Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del Hígado graso no alcohólico**", que tiene como objetivo realizar las actividades descritas en el Protocolo de Investigación Clínica; para efectos de información y análisis de datos, mismo que será ejecutado por el "**INVESTIGADOR**" en "**EL INSTITUTO**" y administrado por "**ETCURAE**", y que tendrá una vigencia para su ejecución de 2 (dos) años, mismos que podrán ser modificados de común acuerdo entre las partes por escrito, mediante la suscripción de un convenio modificatorio



J
ZK
F
SK

CMAJ



C. 104

2. ALCANCES.

"LAS PARTES" manifiestan que para la ejecución de "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" se adhieren a los alcances administrativos, financieros y técnicos convenidos en "EL CONVENIO MARCO", los cuales se reproducen como si a la letra se insertaran y forman parte integral del presente Anexo de Ejecución.

Adicional a lo anterior, para efectos del presente anexo de ejecución, se establecen los siguientes alcances específicos:

1. TÉCNICOS

- A) El "INVESTIGADOR" ejecutará y llevará a cabo el "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", según se describe en el Protocolo, de conformidad con lo siguiente: (i) las GCP y los estándares generalmente aceptados del sector, (ii) el Protocolo, (iii) los términos de este Anexo, (iv) todas las Leyes vigentes, incluidas, entre otras, aquellas aplicables a la realización del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" y las actividades o interacciones en virtud del presente Anexo; y (v) cualquier instrucción escrita de "EL CRO" y/o "EL PATROCINADOR". En caso de conflicto entre el Protocolo y los términos del presente Anexo, el Protocolo prevalecerá con respecto al tratamiento médico de los "Sujetos de Investigación" y este Anexo prevalecerá con respecto a todos los demás asuntos.
- B) Que una desviación necesaria para la prevención de un peligro inminente para un "Sujeto de Investigación" no se considerará un incumplimiento del Protocolo ni de los términos del presente Anexo, siempre y cuando "EL PATROCINADOR" y el "CRO" a través de "ETCURAE" reciba una notificación inmediata por escrito en la que se detalle la desviación.
- C) "ETCURAE" garantizará que "EL PATROCINADOR" y el "CRO", de conformidad con los alcances de

g
gl.
F
BR
c.m.s



intervención de cada una, proporcione los recursos, el personal y los equipos adecuados para que **"EL (LA) INVESTIGADOR (A)"** pueda llevar a cabo **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** de conformidad con el **PROTOCOLO** y los términos del presente anexo.

- D) El **"INVESTIGADOR"** y **"ETCURAE"** se asegurarán de que solo las personas debidamente capacitadas y calificadas colaborarán en la realización de **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**.
- E) **"EL INSTITUTO"** no reasignará la conducción de este **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** a otro (a) **"INVESTIGADOR (A)"** sin el expreso consentimiento por escrito de **"EL PATROCINADOR"**, el cual deberá gestionar **"ETCURAE"**. Si el (la) **"INVESTIGADOR (A)"** no puede realizar las tareas requeridas por el presente anexo, lo notificará de inmediato a **"ETCURAE"** o **"EL PATROCINADOR"** por escrito; cualquier **"INVESTIGADOR (A)"** propuesto por **"EL INSTITUTO"** para la sustitución deberá ser evaluado por **"EL PATROCINADOR"** antes de ser autorizado para remplazar al investigador.

2. FINANCIEROS

- F) **"EL CRO"**, a través de **"ETCURAE"**, aportará a la **"INSTITUCIÓN"** de acuerdo a los montos y plazos convenidos, los recursos financieros en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que **"EL PROTOCOLO"** no se suspenda.
- ### ÁPENDICE 4.

- G) **"ETCURAE"** será responsable de cumplir con las obligaciones financieras señaladas en el numeral 2.5 de **"EL CONVENIO MARCO"**, ratificando su obligación de:
- Realizar el depósito de la Aportación Institucional del 20% del total del monto total del presupuesto aprobado para la ejecución de **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** que corresponda a **"EL INSTITUTO"**, en un máximo de 30 (treinta) días hábiles siguientes a la fecha del depósito de **"EL CRO"** a **"ETCURAE"**. Antes de cada una de las aportaciones, **"EL INSTITUTO"** deberá emitir a favor de **"ETCURAE"** una (o varias) facturas por el total del monto correspondiente a la Aportación a recibir.
- H) Reconocen que los fondos o recursos que aportará a **"EL INSTITUTO"** para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.
- I) Reconocen que los bienes adquiridos por el **"EL INSTITUTO"** con recursos de terceros,



C. MAS

formarán parte del patrimonio de "EL INSTITUTO" mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.

- J) Reconocen que los apoyos económicos temporales para para los investigadores que participan en los Proyectos de Investigación previamente convenidos, se pagarán de acuerdo a lo estipulado en los presupuestos previamente acordados, para lo cual "EL INSTITUTO" contratará los colaboradores que al efecto indique la persona que funja como investigador principal bajo el régimen de servicios profesionales por honorarios, debiendo establecerse en el Contrato respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.

3. RESPONSABILIDADES DE "LAS PARTES".

A. "ETCURAE" es responsable de:

- a. Asegurar la entrega de los materiales, información y productos necesarios por parte de "EL PATROCINADOR", a través de el "CRO" a el/la "INVESTIGADOR (A)" para la realización del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", tal y como se especifica en el "PROTOCOLO".
- b. Informar a el/la "INVESTIGADOR (A)", las condiciones en las que los materiales, el archivo y los PRODUCTOS se deben mantener, según lo estipula el "PROTOCOLO".
- c. Suministrar a el/la "INVESTIGADOR (A)" información actualizada referente a la seguridad y eficacia de los PRODUCTOS.
- d. Garantizar que "EL PATROCINADOR" cuente un seguro de responsabilidad civil en el caso de que se presente un daño como resultado directo de la administración del medicamento y/o procedimientos del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN".
- e. Asegurar que el/la "INVESTIGADOR (A)" reciba el plan de visitas de monitoreo. Después de cada visita el MONITOR enviará una carta de seguimiento máximo 15 días hábiles después de la visita de monitoreo para cumplir con los acuerdos que hayan resultado de dicha visita.

Handwritten signatures and initials on the right margin, including a large 'G' at the top, followed by 'F', 'ZK', 'F', 'SK', and 'ENAS' at the bottom.



5/11/20

En su caso, los Insumos serán entregados al **"INVESTIGADOR"**, una vez que se obtenga la aprobación del **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** emitida por el **COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN** y las autoridades correspondientes.

- f. Asegurar que **"EL PATROCINADOR"**, a través de el **"CRO"**, de conformidad con los alcances de intervención de cada una, proporcione los recursos el personal y los equipos adecuados para que el **"INVESTIGADOR"** pueda llevar a cabo el **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** de conformidad con el **"PROTOCOLO"** y los términos del presente anexo. El **"INVESTIGADOR"** y **"ETCURAE"** se asegurarán de que solo las personas debidamente capacitadas y calificadas colaboren con la realización del **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**.
- g. **"ETCURAE"** se compromete a garantizar la aportación de el **"CRO"** a **"EL INSTITUTO"** de acuerdo a los montos y plazos convenidos, los recursos para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que **"EL PROTOCOLO"** no se suspenda.

B. "EL INSTITUTO" es responsable de:

- a. Que **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** y las actividades docentes relacionadas con **"EL PROTOCOLO"**, financiado por **"EL PATROCINADOR"** se sujetarán a lo siguiente:
 - i. Deberá ser autorizados por el Director General de **"EL INSTITUTO"** previo dictamen favorable de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan y de la COFEPRIS, de ser aplicable por la naturaleza de **"EL PROTOCOLO"**.
 - ii. **"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 período de informe y observaciones.
 - iii. La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada del Proyecto de Investigación de **"EL INSTITUTO"** a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que



5742

reciba el funcionario de este Organismo en su calidad de secretario de la misma.

- iv. 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.
 - v. 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
 - vi. En materia de investigación biomédica, **"EL INSTITUTO"** se sujetará a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para la investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.
- b. Que **"EL INSTITUTO"** no reasignará la conducción de este **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** a otro **"INVESTIGADOR"** sin el expreso consentimiento por escrito de **"EL PATROCINADOR"**. Si el **"INVESTIGADOR"** no puede realizar las tareas requeridas por el presente anexo, el **"INSTITUTO"** notificarán de inmediato a **"ETCURAE"** por escrito; cualquier **"INVESTIGADOR"** propuesto para la sustitución deberá ser evaluado por **"EL PATROCINADOR"** antes de ser autorizado para remplazar al investigador. **"EL INSTITUTO"** se compromete a asegurarse de que sus servicios (o la realización del **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**) se presten de manera competente mediante personal cualificado, de conformidad con el estándar de atención habitual y razonablemente

J
R
A
BR
CIAS



C-442

esperado en la prestación de servicios de este tipo y con las instrucciones proporcionadas por "EL PATROCINADOR" a través de "ETCURAE".

- c. Que los bienes adquiridos por "EL INSTITUTO" con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio del "EL INSTITUTO" mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.
- d. Que en el caso de que al término de "EL PROTOCOLO" exista algún remanente, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento de adscripción de "EL INVESTIGADOR", lugar donde se realizó la investigación.

C. "EL CRO" es responsable de:

- a. Entregar los materiales, información y productos de investigación necesarios al "INVESTIGADOR" para la realización del "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", tal y como se especifica en el "PROTOCOLO".
- b. Informar al "INVESTIGADOR", a través del "ETCURAE", las condiciones en las que los materiales, el archivo y los "PRODUCTOS" se deben mantener, según lo estipula el "PROTOCOLO".
- c. Suministrar a "EL INVESTIGADOR" información actualizada referente a la seguridad y eficacia de el o los productos de investigación, que le proporcione "EL PATROCINADOR".
- d. Contar con un seguro de responsabilidad para el "PACIENTE" en el caso de que se presente un daño como resultado directo de la administración del medicamento y/o procedimientos del "ESTUDIO".
- e. Enviar al "INVESTIGADOR", a través de "ETCURAE", el plan de visitas de monitoreo. Después de cada visita el **MONITOR** enviará una carta de seguimiento máximo **15** días hábiles después de la visita de monitoreo para cumplir con los acuerdos que hayan resultado de dicha visita.



D. El **"INVESTIGADOR"** es responsable de:

- a. Llevar a cabo las actividades necesarias para el cumplimiento de los objetivos del **"PROYECTO"** cumpliendo, en todo momento con los acuerdos establecidos por parte del **"PATROCINADOR"** y que sean informados a través de el **"CRO"** o **"ETCURAE"**
- b. Realizar en su totalidad las actividades para el cumplimiento de los objetivos del **"PROYECTO"** señaladas en este instrumento y los documentos que de este emanar.
- c. Los Investigadores podrán presentar los Proyectos de Investigación ante las Comisiones descritas en el inciso a) del numeral II (dos romano) en cualquier tiempo, para efectos de que rindan el dictamen respectivo.
- d. El **"INVESTIGADOR"** será responsable de garantizar que todos los Participantes del Equipo del **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** cumplan con los términos del presente Anexo.

4. APORTACIONES.

"ETCURAE" realizará las aportaciones correspondientes a **"EL INSTITUTO"** de acuerdo con el presupuesto adjunto al presente como **APÉNDICE 4** (el "Presupuesto" de **"EL PROYECTO"**); mismas que **"ETCURAE"** realizará en tiempo y forma para garantizar la continuidad del Proyecto de Investigación, de conformidad con lo siguiente:

- a) El **"INVESTIGADOR"** del Proyecto y **"EL INSTITUTO"**, completarán y firmarán un formulario de divulgación financiera cuando **"ETCURAE"** se lo solicite. Estos formularios deberán actualizarse en el menor tiempo posible según sea necesario, para mantener su exactitud e integridad durante **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** y durante un año después de su finalización.

G
31
F
SR
CASA



5/11/20

- b) **"EL INSTITUTO"** acuerda que no se le cobrará a ningún tercero por ningún aspecto del tratamiento o atención del "Sujeto de Investigación" por el cual el Beneficiario haya facturado o recibido un pago en virtud de este anexo. Por el presente, **"EL INSTITUTO"** acuerda que no se les cobrará a los "Sujetos de Investigación" ni a ningún tercero por el IMP proporcionado para este **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**, ni el Beneficiario incluirá dicho costo en ningún informe de costos para terceros pagadores.
- c) A menos que se acuerde lo contrario en el presente Anexo, los pagos solo se realizarán por los "Sujetos de Investigación" que sean (i) aptos y (ii) evaluables. Un "Sujeto de Investigación" apto es aquel (i) que cumple con todos los requisitos de inclusión y no cumple con ninguno de los criterios de exclusión del Protocolo, (ii) que figura Aleatorizado por el **"INVESTIGADOR"** y (iii) que ha otorgado su consentimiento informado. Un "Sujeto de Investigación" evaluable es aquel (i) para el cual los CRF se han completado de manera adecuada conforme al Protocolo, (ii) que ha completado los procedimientos apropiados del **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**, según se establece en el Protocolo y (iii) que se ha sometido a las evaluaciones requeridas por el Protocolo. Los pagos a los candidatos que no pasen la selección se realizarán de acuerdo con el Presupuesto del PROYECTO.
- d) **"LAS PARTES"** reconocen y aceptan que la aportación proporcionada a **"EL INSTITUTO"** en virtud del Proyecto a que se refiere este Anexo, representa el valor justo de mercado de los servicios prestados por **"EL INSTITUTO"** y se ha acordado de manera independiente de cualquier negocio que **"EL INSTITUTO"** o el **"INVESTIGADOR"** hayan hecho o puedan hacer en relación con el pedido de productos o servicios de **"EL PATROCINADOR"**.
- e) **"EL INSTITUTO"** es un organismo independiente, ni **"ETCURAE"** ni el **"CRO"** serán responsable de prestaciones laborales, pensiones, indemnizaciones laborales, retenciones ni impuestos laborales del empleado respecto del **"INSTITUTO"** o su personal, ni viceversa.

5. PRESENTACIÓN DE INFORMES.

- a) El Informe de eventos adversos se realizará de acuerdo con el Protocolo y a la normatividad vigente en México.
- b) El/La **"INVESTIGADOR (A)"** entregará los CRF a **"EL PATROCINADOR"** dentro del plazo acordado por escrito por **"EL CRO"** o **"ETCURAE"**.
- c) **"EL INSTITUTO"** deberá cumplir con todos y cada uno de los procedimientos y requisitos de presentación de informes de seguridad, lo que incluye cualquier procedimiento de notificación y requisitos relacionados con cualquier evento, lesión, reacción de toxicidad o sensibilidad serios o inesperados asociados con el **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** o con el Producto, en cada caso, según se establece en el Protocolo o cualquier instrucción razonable por escrito de **"ETCURAE"**.
- d) **"ETCURAE"**, **"EL CRO"** y/o **"EL PATROCINADOR"** ha acordado informar de inmediato a **"EL INSTITUTO"** los hallazgos que podrían afectar la seguridad de los "Sujetos de

G
3K
P
SK
CASS



Investigación" o su voluntad de continuar participando, influir considerablemente en la realización de "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" o alterar la aprobación del CEI/CI para continuar con "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN".

- e) Asimismo, durante "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" y al finalizar el análisis de datos para "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", "EL PATROCINADOR", a través de el "CRO" o "ETCURAE" deberá reportar sin demora (o de manera apropiada al nivel de riesgo) a "EL INSTITUTO" y al "INVESTIGADOR" cualquier información que pueda afectar directamente la salud o la seguridad de pacientes anteriores o actuales del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" o influyan en la conducción de "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", incluidos pero no limitado a los resultados de "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" y la información en los informes de seguimiento del sitio y en los informes del comité de seguimiento de seguridad de datos según lo requerido por el Protocolo. En cada caso, el "INVESTIGADOR" principal y "EL INSTITUTO" serán libres de comunicar estos hallazgos a cada "sujeto de investigación" y al Comité de Ética
- f) "EL INSTITUTO", a través de "EL/LA INVESTIGADOR (A)" notificará de inmediato a "ETCURAE" y/o "EL CRO", (a) si algún CEI/CI u otra Autoridad reguladora retira su aprobación del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", o si una CI/un CEI requiere cambios en el Protocolo, los formularios o las autorizaciones asociados con el "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"; (b) si alguna desviación del Protocolo es necesaria para proteger la seguridad o el bienestar de un "Sujeto de Investigación"; (c) si: (i) "EL INSTITUTO" o "EL/LA INVESTIGADOR (A)" están excluidos de la participación en la investigación o en programas gubernamentales de compras o que no estén relacionados con compras; (ii) "EL INSTITUTO" o "EL/LA INVESTIGADOR (A)" son objeto de medidas disciplinarias en virtud de cualquier reglamentación vigente relacionada con la investigación; (iii) si existe alguna conducta indebida relacionada con el "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", incluida cualquier inquietud de que la integridad o los resultados del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" se verían afectados por dicha conducta indebida; o (iv) "EL INSTITUTO" o "EL/LA INVESTIGADOR (A)" quedan sujetos a inhabilitación en virtud de cualquier programa gubernamental de atención médica de la jurisdicción (o las jurisdicciones) donde se desarrolle el "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"; (d) se produce alguna violación de las declaraciones o garantías, o un incumplimiento del presente anexo (incluidas, entre otras, las obligaciones de confidencialidad) por parte de "EL INSTITUTO" o el "INVESTIGADOR"; (e) si ocurre alguna lesión o evento adverso del sujeto por razón de la realización del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" o durante esta; (f) existe alguna divulgación o publicación propuesta del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" o los resultados de la investigación por parte de "EL INSTITUTO" o "EL/LA INVESTIGADOR (A)"; y (g) si se desarrolla o descubre alguna Invencción de "EL PATROCINADOR", o Propiedad intelectual de "EL PATROCINADOR", definida en lo sucesivo en el transcurso del "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN".



- g) El **"INVESTIGADOR"** deberá documentar y hacer un seguimiento de todos los eventos adversos, de conformidad con el Protocolo, y notificar e informar todos los eventos adversos serios de acuerdo con el Protocolo. **"EL/LA INVESTIGADOR (A)"** y **"EL INSTITUTO"** garantizarán que los "Sujetos de Investigación" reciban la atención médica apropiada en caso de eventos adversos relacionados con el **"PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**, cuando los "Sujetos de Investigación" la necesiten.

6. INDEMINIZACIÓN.

"ETCURAE" y el **"CRO"** manifiesta que **"EL PATROCINADOR"** de **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** tiene pleno conocimiento de sus obligaciones de indemnización respecto a los daños que se causen con motivo de su ejecución (**APENDICE 7**) y manifestó su conformidad respecto de lo siguiente:

POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO: **"EL PATROCINADOR"** conviene con **"EL INSTITUTO"**, en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos derivados del cuidado médico requerido por los **"SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"**, 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 los **"SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"** con las instrucciones de los investigadores; asimismo no se aplicará compensación alguna a los **"SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"** 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 los **"SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"** del Proyecto o Protocolo de Investigación.

"EL PATROCINADOR" también responderá de aquellos daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; en caso de suspensión o terminación anticipada que no sea atribuible a cuestiones propias de **"EL PROTOCOLO"**, se le explicará a los **"SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"** la razón de suspensión y no causará ninguna indemnización.

- **INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO":** **"EL PATROCINADOR"** se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a **"EL INSTITUTO"** y a **"EL INVESTIGADOR"** de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de los **"SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"** en

[Handwritten signatures and initials on the right margin, including a large signature at the top and initials 'SK' and 'CRS' below it.]



"EL PROTOCOLO", siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de **"EL PROTOCOLO"**.

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

"EL PATROCINADOR" también responderá de aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles a **"LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"**.

En tal virtud, **"EL PATROCINADOR"** se obliga a cubrir los honorarios legales; honorarios de peritos médicos; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de **"LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"** 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 **"LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN"** en forma enunciativa más no limitativa, por los siguientes supuestos:

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

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

"ETCURAE" se obliga a coadyuvar en las gestiones necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en el presente numeral.



542

7. CONTINUIDAD. "LAS PARTES" en "EL CONVENIO MARCO" convinieron que, única y exclusivamente cuando "ETCURAE" y/o "EL PATROCINADOR" así lo autorice por escrito, otorgar, una vez que concluya "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", y si el fármaco proporcionado a "LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN" tuvo resultados benéficos en su salud, en caso de que "EL PATROCINADOR" tenga un estudio de extensión de "EL PROTOCOLO" vigente, "LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN" podrán ingresar a este si es elegible. Si no hay un protocolo de extensión y en el país no existe un medicamento aprobado por la autoridad y/o alternativa de tratamiento disponible para la indicación en referencia, "EL PATROCINADOR", podría continuar proporcionando el fármaco de acuerdo a una decisión conjunta entre "EL PATROCINADOR" y "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" Única y exclusivamente cuando "ETCURAE" y/o "EL PATROCINADOR" así lo autorice por escrito.

Conforme lo anterior "LAS PARTES" acuerdan que con relación al presente proyecto de investigación objeto del presente Anexo de Ejecución, "ETCURAE" manifiesta que conjuntamente con "CRO" llevarán a cabo las gestiones necesarias a fin de que "EL PATROCINADOR", determine viable que, al final de la ejecución del proyecto de investigación, para "LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN" a quienes el fármaco les haya generado un beneficio, previa valoración con "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL", podrán continuar otorgándole su tratamiento.

8. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE.

"EL INSTITUTO", a través de "EL (LA) INVESTIGADOR (A) PRINCIPAL" que se compromete a mantener en custodia los documentos de "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos "LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN" de "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN", entre otros los expedientes clínicos, por un período de **5 (cinco) años**, a partir de la conclusión de "EL PROTOCOLO".

"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.

Posterior a la conclusión del período de resguardo, "ETCURAE" realizará todas las gestiones necesarias para el traslado de los documentos.

9. TERMINACIÓN ANTICIPADA.

"LAS PARTES" acuerdan que en caso de cancelación de "EL PROYECTO" por causas ajenas a éstas, cuando se presenten causas de interés general para "EL INSTITUTO" o de cualquier otra naturaleza

Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin, including a large signature at the top, initials 'zh', 'P', 'JSE', and 'CNS' at the bottom.



que impida su continuación, bastará notificación por escrito, dentro de las 24 (veinticuatro) horas posteriores a la recepción de la notificación de cancelación, para dar por terminado el presente convenio.

En ese supuesto "ETCURAE" pagará a "EL INSTITUTO" por los servicios efectivamente prestados hasta la fecha de terminación, sin menoscabo de la obligación "EL/LA INVESTIGADOR (A)", de instruir de manera directa e inmediata a su equipo de trabajo, sobre la cancelación de las actividades relativas al proyecto, una vez que tenga conocimiento de tal situación. Lo anterior en términos de la Décimo séptima de "EL CONVENIO MARCO".

10. APÉNDICES.- Para la ejecución de las actividades inherentes y/o relacionadas con "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" objeto del presente instrumento jurídico, "LAS PARTES" se sujetarán a lo convenido en el presente Anexo y sus apéndices:

- a) **APÉNDICE 1.** Autorizaciones.
- b) **APÉNDICE 2.** Protocolo de Investigación.
- c) **APÉNDICE 3.** Protocolo de Investigación versión cegada
- d) **APÉNDICE 4.** Presupuesto Financiero
- e) **APÉNDICE 5.** Consentimiento informado
- f) **APÉNDICE 6.** Carta de reconocimiento de alcances del convenio.
- g) **APÉNDICE 7.** Póliza de seguro de responsabilidad Civil.
- h) **APÉNDICE 8.** Carta de Delegación de Facultades.
- i) **APÉNDICE 9.** Carta de autorización de Gestión de SMO.

11. CONFIDENCIALIDAD. "ETCURAE" manifiesta que en virtud de que el "PROTOCOLO" es un documento que contiene información confidencial, el mismo deberá ser reservado, resguardado y privilegiado, y por ningún motivo podrá ser divulgado; sin embargo, para efectos de cumplimiento de las obligaciones de transparencia de "EL INSTITUTO". "ETCURAE" en acuerdo con "PATROCINADOR" quien es propietario de la información, proporcionará una versión cegada del "PROTOCOLO" misma que se agrega como **APÉNDICE 3.**

La presente disposición deberá ser extensiva al personal de investigación que intervenga en cualquiera de las actividades relacionadas con dicho documento, personal que deberá ser informado de que en ningún momento podrá revelar o hacer uso de la información confidencial y reservada, ni elaborará copias o reproducciones de la información que le sea proporcionada en forma directa o indirecta manteniendo la más estricta confidencialidad de toda la información y documentación que le sea revelada por "ETCURAE", por lo que bajo ninguna circunstancia divulgará dicha información y documentación, ni la aprovechará para su beneficio o el de terceros.

J
Z
P
JSP
CMS



0195

12. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS. Cuando se traten de Proyectos de Investigación Clínica Patrocinada, "ETCURAE" realizará las gestiones razonables para la participación de los investigadores de "EL INSTITUTO" en las publicaciones y/o ejercicios relacionados con los Proyectos, conviniendo "LAS PARTES" que, se podrán publicar los resultados de interés académico o investigación únicamente con autorización previa por escrito por parte del PATROCINADOR.

Ni "EL INSTITUTO" ni "EL/LA INVESTIGADOR (A)", publicarán o presentarán los resultados del Estudio a terceros en ninguno de los siguientes supuestos sin previa autorización del "PATROCINADOR":

- (a) "EL PATROCINADOR" publicará los resultados de todos los sitios que participan en el Estudio,
- (b) "EL INSTITUTO" recibirá notificación de "EL PATROCINADOR" de que la publicación de los resultados de múltiples sitios ya no está planeada, o
- (c) dieciocho (18) meses después de la finalización del estudio multi-sitio en todos los sitios.

Antes de publicar o presentar cualquier resultado del estudio, que en su caso sea autorizado por el "PATROCINADOR", ya sea de un sólo sitio o de varios sitios, "EL INSTITUTO" y "EL/LA INVESTIGADOR (A)", 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" e "EL INVESTIGADOR" deberán cumplir con dicha solicitud, (a) que cualquier Información Confidencial 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.

Por lo que hace a los derechos morales de "EL/LA INVESTIGADOR (A)", 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.

13. DEFINICIONES. Salvo que mutuo acuerdo de "LAS PARTES", este ANEXO se ceñirá y gobernará estrictamente a los términos y las definiciones establecidos en "EL CONVENIO MARCO".

14. INTERPRETACIÓN Y CUMPLIMIENTO. Lo no previsto en este ANEXO DE EJECUCIÓN respecto de la ejecución de "EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" será resuelto por "LAS PARTES" conforme a lo dispuesto en "EL CONVENIO MARCO" a través de los responsables de su seguimiento y conforme a lo establecido en las disposiciones jurídicas y administrativas que rijan en lo general y en lo particular a "LAS PARTES" en la materia objeto del presente.

"LAS PARTES" convienen que el presente instrumento es producto de la buena fe, por lo que toda controversia e interpretación que se derive del mismo, respecto de su operación, formalización y cumplimiento, será resuelta por "LAS PARTES" de común acuerdo por conducto de sus

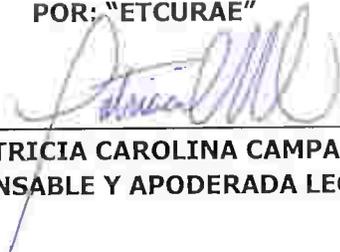


0-193

representantes. Si en última instancia no llegaran a ningún acuerdo, "LAS PARTES" aceptan someterse expresamente a la competencia de los Tribunales del Fuero Federal con sede en la Ciudad de México, renunciando a cualquier otro tipo de fuero que pudiese corresponderles en razón de su domicilio actual o futuro o, por cualquier otra causa.

Leído el presente ANEXO DE EJECUCIÓN y sus APÉNDICES adjuntos, y enteradas "LAS PARTES" de su contenido y alcances, lo firman por cuadruplicado en la Ciudad de México, el día 18 (dieciocho) del mes de julio del año 2024 (dos mil veinticuatro).

POR: "ETCURAE"



MTRA. PATRICIA CAROLINA CAMPA MOYA
RESPONSABLE Y APODERADA LEGAL

POR: "EL INSTITUTO"



DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO
DIRECTOR GENERAL

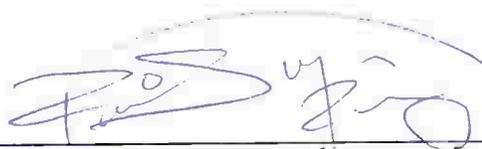


DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

POR: "CRO"



JOHN SRIDHAR RAVELA
APODERADO LEGAL



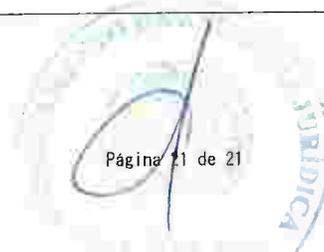
DR. RICARDO ULISES MACÍAS RODRÍGUEZ.
INVESTIGADOR PRINCIPAL



DRA. NAYELLI COINTA FLORES
COORDINADORA DEL SERVICIO DE
HEPATOLOGÍA Y TRASPLANTE HEPÁTICO



LCDA. ADELINA MARTÍNEZ TORRES
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA
JURÍDICA
APROBACIÓN EN EL ASPECTO JURÍDICO



Handwritten notes and signatures on the right margin, including the letters 'Zu' and 'B'.



APÉNDICE 1

Autorizaciones

G

F

F

Li

SK

MS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE CHILE



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

Avant Santé Research Center, S.A. de C.V.
Lázaro Cárdenas No. 500, Residencial San Agustín, C.P. 66260
San Pedro Garza García, Nuevo León.

233300410A0212/2024

En respuesta a la solicitud con número de ingreso 233300410A0212, de fecha 15 de marzo de 2024, recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), como continuación del trámite inicial ingresado el 15 de agosto de 2023, se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto, 8°, 14 y 16 párrafo primero y segundo de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 1°, 2° fracción I, 14, 16, 17, 26, y 39 fracciones XV, XXI, XXIV y XXVII de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1 primer párrafo, 2, 3, 15 y 15-A de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1°, 2° fracción VII, 3° fracciones IX, XXII y XXIII, 4° fracción III, 13 Apartado A fracciones IX y X, 17 bis fracción IV, VI y XIII, 102, 194 primero y último párrafo, 194 bis, 197 párrafo primero, 204 párrafo primero, 205, 210, 221, 222 bis, 223, 224, 224 bis, 229, 230, 231, 262, 271, 282 bis, 315, 316, 317, 317 bis, 317 bis 1, 318, 319, 368, 369, 371, 378, 380 y 393 de la Ley General de Salud; 1, 2 inciso C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1° a 7°, 13, 14, 16, 17, 20, 21, 22, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 98, 99, 101, 109, 110, 111, 113, 116, 117 y 118 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1°, 2° fracción II, III, VII Bis 1, VII Bis 2, VII Bis 3, X Bis, XI, XIII Bis 1, XIII Bis 2, XIII Bis 3, XIV Bis, XV, XVIII, 6°, 7° fracción I, II, 8°, 16, 39, 81, 88, 157 primer párrafo, 177 bis del Reglamento de Insumos para la Salud; 1, 3 fracciones I inciso b, k, VII, XII y XIII, 4° fracción II inciso c y último párrafo, 11 fracción VI, XI, XVIII y 14 fracción I, VIII y XIV del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado el 28 de enero de 2011 y su modificación del 01 de julio de 2013.

Se autoriza la conducción del protocolo de investigación:

Título	"Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico"		
No. de protocolo	2716-CL-102	Acrónimo	N/A
Patrocinador	OrsoBio, Inc.		

Centro(s) de investigación participante(s):

1) **Centro de Investigación y Gastroenterología, S.C.**

Dirección: Calle Durango No.49 int. 401, Roma Norte, C.P. 06700, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Urgencias: Operadora de Hospitales Angeles, S.A. de C.V.

Dirección: Durango No.50, Roma Norte, C.P. 06700, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Investigador principal: Dra. Alma Laura Ladrón de Guevara Cetina.

Comité de Ética en Investigación (CEI): Hospital La Misión.

Dirección: Boulevard Avenida del Hospital número 112, 1° y 2° piso, Sertoma, C.P. 64718, Monterrey, Nuevo León.

Dictamen avalado por: José Francisco Islas Cisneros, Presidente del Comité

Fecha: 08 de agosto del 2023 y 11 marzo de 2024.

Comité de Investigación (CI):

Hospital La Misión, S.A. de C.V.

Dirección: Av. del Hospital 112, 1er piso, Sertoma, C.P. 64718, Monterrey, Nuevo León.

Dictamen avalado por: Dr. Felipe Ángel Robledo Padilla, Presidente del Comité

Fecha: 08 de agosto del 2023 y 11 marzo de 2024.

Documento(s) aprobado(s) para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen de los Comités Evaluadores:

- 2716-CL-102. Protocolo Enmienda 1, de fecha 26 de febrero de 2024. En español.
- Manual del investigador TLC-2716, Versión 3, de fecha 23 de febrero de 2024. En español.
- 2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado, Versión 2.0 de fecha 06/Mar/2024. Sitio Especifico: (Centro de Investigación y Gastroenterología, S.C.).
- 2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 2.0 de fecha 06/Mar/2024. Sitio Especifico (Centro de Investigación y Gastroenterología, S.C.).

CAS-CAS-P-01-F-01-F-02
 REV.02
 1 de 3

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

Avant Santé Research Center, S.A. de C.V.
Lázaro Cárdenas No. 500, Residencial San Agustín, C.P. 66260
San Pedro Garza García, Nuevo León.

233300410A0212/2024

Se acusa de recibo los siguientes documentos que serán utilizados en el (los) centro (s) de investigación arriba citados:

1. 2716-CL-102. Diario de dosificación del sujeto. Versión 3.0, de fecha 26/Feb/2024.

Objetivo principal: Evaluar el efecto de TLC-2716 sobre los TG en ayunas en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA.

Diseño del estudio: Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad, y eficacia de TLC-2716 en sujetos con sobrepeso u obesidad con hipertrigliceridemia de moderada a severa y EHGNA, evaluados por los cambios en los TG séricos y otros parámetros lipídicos, la grasa hepática por MRI-PDFF y marcadores exploratorios, incluyendo los Biomarcadores del metabolismo lipídico, el control glucémico, así como la lesión y fibrosis hepática.

La participación en el estudio puede durar hasta 10 semanas aproximadamente, incluyendo un periodo de selección de 4 semanas; un periodo de tratamiento de 4 semanas, durante el cual se administrarán los fármacos del estudio; y un periodo de seguimiento de 2 semanas. Los sujetos serán asignados a uno de tres grupos de tratamiento de igual tamaño (2 dosis de TLC-2716 y placebo).

Grupo(s) de Tratamiento		Forma farmacéutica y concentración	Vía de administración	Dosis e intervalo de administración	Duración del tratamiento
Tratamiento A (n=10)	TLC-2716	Cápsulas con 5mg y 2 mg*	Oral (V.O.)	12 mg (2 cápsulas de 5 mg y 1 cápsula de 2 mg) una vez al día	28 días
Tratamiento B (n=5)	Placebo	Cápsulas placebo equivalente*		Placebo equivalente a 12 mg (3 cápsulas [2 cápsulas de 5 mg y 1 cápsula de 2 mg]) una vez al día	
Tratamiento C (n=10)	TLC-2716	Cápsulas con 2 mg*		6 mg (3 cápsulas de 2 mg) una vez al día	
Tratamiento D (n=5)	Placebo	Cápsulas placebo equivalente*		Placebo equivalente a 6 mg (3 cápsulas de 2 mg) una vez al día	

*Cada frasco contiene 30 cápsulas.

Tamaño de muestra: En México se pretende reclutar aproximadamente 30 sujetos hombres y mujeres entre 18 y 70 años.

Pruebas o procedimientos: Examen físico, Signos vitales, Altura, IMC y peso, Electrocardiograma; Pruebas de Laboratorio: Química (Fosfatasa alcalina, ALT, AST, GGT, Bilirrubina total y directa, Albumina, Bicarbonato, NUS, Calcio, Cloruro, Creatinina, Glucosa, LDH, perfil lipídico [Triglicéridos, Colesterol total, LDL, HDL], Magnesio, Potasio, Fósforo, Proteína total, Sodio), Hematología (Hematocrito, Hemoglobina, Recuento de plaquetas, Recuento de glóbulos rojos, Índices eritrocitarios [VCM, HCM, CHCM], Recuento de glóbulos blancos, Diferenciales absolutos y relativos [Leucocitos, Monocitos, Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos], Parámetros glucémicos (Insulina, HbA1c, Albumina glicosilada), Serología (HBsAg, VHC Ab, VIH Ab), Coagulación (PT, PTT, INR), Análisis de orina (Aspecto, Sangre, Glucosa, Gravedad específica, Nitritos, Esterasa Leucocitaria, pH, Cetonas, Proteína, Urobilinógeno), Embarazo (Suero β -hCG, β -hCG en orina, HFS sérica), Otras evaluaciones (Detección de drogas de abuso, Muestras de PK, Marcadores PD en plasma, RMN LipoProfile).

COMISIÓN FEDERAL DE ASESORIA
SAS-CAS-P-01-POI-01-F-02
REV 02
2 de 3

COF-14

COF 111120



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

Avant Santé Research Center, S.A. de C.V.
Lázaro Cárdenas No. 500, Residencial San Agustín, C.P. 66260
San Pedro Garza García, Nuevo León.

233300410A0212/2024

El protocolo involucra una Molécula Nueva, por lo que de acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud en sus artículos 2º fracción XV y 166 fracción III; lo que implica la evaluación del Comité de Moléculas Nuevas previo a la solicitud de registro sanitario (en caso de aplicar), quien determinará si los estudios clínicos son suficientes para demostrar calidad, seguridad y eficacia, en su caso podrá requerir la ampliación o modificación de los estudios correspondientes.

En relación al Consentimiento Informado, solo podrá ser implementado hasta contar con la aprobación de la enmienda al FCI en la que se establezcan los potenciales beneficios, "en términos del estado de salud o calidad de vida del sujeto de investigación, por lo que deberán eliminar "el monitoreo cercano de los niveles de TG (grasa) y de glucosa (azúcar) en su sangre; monitoreo del estatus de su enfermedad EHGNA (grasa en el hígado) y el posible control de estas medidas".

El estudio involucra pruebas opcionales de farmacocinética (PK), solo en caso del consentimiento del sujeto.

En relación a la investigación opcional futura (muestras de biomarcadores para investigación futura opcional y muestras de biomarcadores para investigaciones genómicas opcionales) quedan excluidas en México.

Las muestras recolectadas en el presente estudio solo podrán ser usadas según el alcance establecido en el protocolo de investigación, por lo que cualquier evaluación que se realice fuera de lo estipulado solo podrá llevarse a cabo hasta contar con la aprobación de la enmienda correspondiente.

Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil en que surta efectos la notificación del presente, para someter la petición de Corrección Interna, en su caso, debiendo agregar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el APERCIBIMIENTO que en caso de no ingresar en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 32 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

Los listados de insumos que integran la solicitud de autorización sólo se consideran de conocimiento y no de autorización.

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

Deberá notificar a esta Comisión de Autorización Sanitaria la conclusión del estudio, anexando los datos sobresalientes y conclusiones. Deberá registrar la información complementaria de su investigación a través del portal del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) en la sección de "protocolos de investigación en seres humanos" disponible en la página web de COFEPRIS, en un plazo no mayor a 5 días hábiles a partir de la recepción del presente.

La corrección interna con número de ingreso 243300CI140258 de fecha 27 de mayo de 2024 consistió en corregir el cuadro correspondiente a grupos de tratamientos de TCL a TLC.

No. y Fecha de Autorización Inicial:	233300410A0212/2024	17 de mayo de 2024.
No. y Fecha de Emisión de la Corrección interna:	243300CI140258/2024	03 de junio de 2024.

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN
DIRECTOR EJECUTIVO DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

JOSÉ ANTONIO SULCA VERA

Con fundamento en lo dispuesto por el artículo DECIMO PRIMERO del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010.

KAO

CAS-CAS-P-01-PO-01-F-02
REV.02
3 de 3



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

AVANT SANTÉ RESEARCH CENTER, S.A. DE C.V.
Lázaro Cárdenas No. 500, Residencial San Agustín, C.P. 66260
San Pedro Garza García, Nuevo León.

233300912X2648/2024

Ciudad de México, a 06 de junio de 2024.

En respuesta a la solicitud con número de ingreso 233300912X2648 de fecha 23 de mayo de 2024, recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto, 8°, 14 y 16 párrafo primero y segundo de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 1°, 2° fracción I, 14, 16, 17, 26 y 39 fracciones XV, XXI, XXIV y XXVII de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1 primer párrafo, 2, 3, 15 y 15-A de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1°, 2° fracción VII, 3° fracciones IX, XXII y XXIII, 4° fracción III, 13 Apartado A fracciones IX y X, 17 bis fracción IV, VI y XIII, 102, 194 primero y último párrafo, 194 bis, 197 párrafo primero, 204 párrafo primero, 205, 210, 221, 222 bis, 223, 224, 224 bis, 229, 230, 231, 262, 271, 282 bis, 315, 316, 317, 317 bis, 317 bis 1, 318, 319, 368, 369, 371, 378, 380 y 393 de la Ley General de Salud; 1, 2 inciso C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1° a 7°, 13, 14, 16, 17, 20, 21, 22, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 98, 99, 101, 109, 110, 111, 113, 116, 117 y 118 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1°, 2° fracción II, III, VII Bis 1, VII Bis 2, VII Bis 3, X Bis, XI, XIII Bis 1, XIII Bis 2, XIII Bis 3, XIV Bis, XV, XVIII, 6°, 7° fracción I, II, 8°, 16, 39, 81, 88, 157 primer párrafo, 177 bis del Reglamento de Insumos para la Salud; 1, 3 fracciones I inciso b, k, VII, XII y XIII, 4° fracción II inciso c y último párrafo, 11 fracción VI, XI, XVIII, 14 fracción I, VIII y XIV del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado el 28 de enero de 2011 y su modificación del 01 de julio de 2013.

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

Título	"Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico"
No. de protocolo	2716-CL-102
Patrocinador	OrsoBio, Inc.
Autorización Inicial	233300410A0212/2024

Centro(s) de investigación participante(s):

1) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, CDMX, Mexico.

Institución para la atención de Urgencias Médicas: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, CDMX, Mexico.

Investigador principal: Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez

Comité de Ética en Investigación (CEI):

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080 Tlalpan, CDMX, Mexico.

Dictamen avalado por: Sergio César Hernández Jiménez, Presidente del Comité.

Fecha del dictamen: 15 de agosto de 2023 y 20 de marzo de 2024.

Comité de Investigación (CI):

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080 Tlalpan, Ciudad de México.

Dictamen avalado por: Dr. Carlos Arturo Hinojosa Becerril, Presidente del Comité.

Fecha del dictamen: 15 de agosto de 2023 y 20 de marzo de 2024.



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

AVANT SANTÉ RESEARCH CENTER, S.A. DE C.V.
Lázaro Cárdenas No. 500, Residencial San Agustín, C.F. 66260
San Pedro Garza García, Nuevo León.

233300912X2648/2024

Ciudad de México, a 06 de junio de 2024.

Documento(s) aprobado(s) para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen de los Comités Evaluadores:

1. 2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado, Versión 2.0 de fecha 12/Mar/2024. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán).
2. 2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 2.0 de fecha 12/Mar/2024. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán)

Documentos aprobados para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen de los Comités Evaluadores, en concordancia con el oficio de No. 233300410A0212/2024

3. 2716-CL-102. Protocolo Enmienda 1, de fecha 26 de febrero de 2024. En español.
4. Manual del investigador TLC-2716, Versión 3, de fecha 23 de febrero de 2024. En español

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

El estudio involucra pruebas opcionales de farmacocinética (PK), solo en caso del consentimiento del sujeto.

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

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

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

Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil en que surta efecto la notificación del presente, para someter la petición de Corrección Interna, en su caso, debiendo agregar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el APERCIBIMIENTO que en caso de no ingresar en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 32 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN.
DIRECTOR EJECUTIVO DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

JOSÉ ANTONIO SUJCA VERA

Con fundamento en lo dispuesto por el artículo Décimo Primero del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010

 EOCG





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad de México a 18 agosto 2023
No. OFICIO MCONTROL-1242/2023
REG. CONBIOETICA-09-CEI-011-20160627
Registro COFEPRIS 18-CI-09-012-005

DR. RICARDO ULISES MACIAS RODRÍGUEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MEXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

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

2716-CL-102

"Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.

REF. 4715

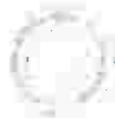
Así mismo, le informamos que se ha revisado y aprobado la siguiente documentación:

1. 2716-CL-102. Protocolo Versión Original, de fecha 09 de Junio de 2023. En español.
2. 2716-CL-102. Protocolo Versión Original, de fecha 09 de Junio de 2023. En inglés.
3. Manual del Investigador TLC-2716, Versión 2, de fecha 25 de Mayo de 2023. En español.
4. Manual del Investigador TLC-2716, Versión 2, de fecha 25 de Mayo de 2023. En inglés.
5. 2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán).



2023
AÑO DEL
Francisco
VIBA

CMS



- 6. 2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán).
- 7. 2716-CL-102. Diario de dosificación del sujeto. Versión 1.0, de fecha 08/Jul/2023.

La vigencia de aprobación termina el día 18 de agosto de 2024. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CONCLUSIÓN.

Sin más por el momento, quedemos de usted.

ATENTAMENTE,



DR. CARLOS A. HINOJOSA BECERRIL
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



DR. SERGIO C. HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



c.c.p. DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN.

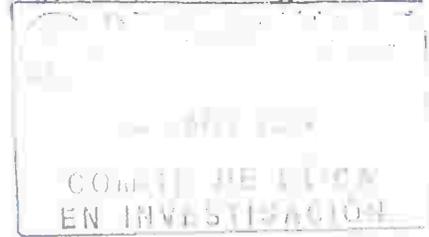
CAHB/SHJ/mrg



Ciudad de México, México a 01 de agosto del 2023

Dr. Sergio César Hernández Jiménez.
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Dr. Carlos Arturo Hinojosa Becerril.
Presidente del Comité de Investigación



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Avenida Vasco de Quiroga Número 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI C.P. 14080
Tlalpan. Ciudad de México.

PRESENTE

**Asunto: Solicitud de Revisión de Sometimiento Inicial a Documentos del Protocolo
2716-CL-102**

Por medio de la presente me dirijo a usted para someter a revisión los documentos del estudio de investigación clínica patrocinado por OrsoBio, Inc. con número de protocolo y título:

2716-CL-102

Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.

En conocimiento que los comités del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán cumplen con los requisitos establecidos anteriormente para su operación, agradecemos la evaluación de los siguientes documentos anexos para su revisión y dictamen:

1. 2716-CL-102. Protocolo Versión Original, de fecha 09 de Junio de 2023. En español.
2. 2716-CL-102. Protocolo Versión Original, de fecha 09 de Junio de 2023. En inglés.
3. Manual del Investigador TLC-2716, Versión 2, de fecha 25 de Mayo de 2023. En español.
4. Manual del Investigador TLC-2716, Versión 2, de fecha 25 de Mayo de 2023. En inglés.
5. 2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán).



ENAS

6. 2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Específico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán).
7. 2716-CL-102. Diario de dosificación del sujeto. Versión 1.0, de fecha 08/Jul/2023

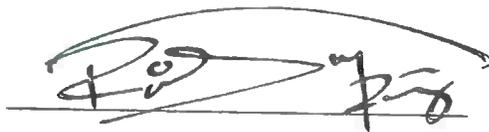
Con base en lo anterior, solicito atentamente enlistar en la carta de respuesta todos los documentos antes mencionados, incluyendo sus versiones y fechas según corresponda.

Asimismo, en cumplimiento con el marco normativo aplicable, Buenas Prácticas Clínicas y otros lineamientos de la ICH, solicito de manera adicional:

1. Proporcionar el listado de los integrantes que estuvieron presentes durante la revisión de los documentos arriba mencionados, cumpliendo con el quorum mínimo requerido para proporcionar validez al dictamen.
2. Carta expresa de No Conflicto de Interés, firmada por todos y cada uno de los miembros externos que asistan a la revisión y aprobación del estudio (si aplica).
3. Carta expresa de Confidencialidad de la información firmada por cada miembro externo del Comité que evalúa el estudio (si aplica).
4. Carta de control y seguimiento continuo al estudio por parte del Comité de Ética en Investigación.

Sin otro particular por el momento, agradezco su atención y quedamos en espera de su respuesta.

Atentamente



Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez
Investigador Principal
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



APÉNDICE 2

Protocolo de Investigación

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature



Handwritten signature

SW TEXT10





PROCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO

Título del estudio: Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Patrocinador: OrsoBio, Inc.
2671 Marshall Drive
Palo Alto, CA, 94303, EE. UU.

Número IND: Este no es un estudio IND

Número EudraCT: No aplica

Identificador de ClinicalTrials.gov: No disponible

ID del Protocolo: 2716-CL-102

Información de contacto: Nombre: Ryan Huss, MD
Teléfono: +1 (850) 532-9083
Correo electrónico: ryan@orsobio.com

Versión/fecha del Protocolo: Original: 09 de junio de 2023
Enmienda 1: 26 de febrero de 2024

Este estudio se llevará a cabo de conformidad con este Protocolo y de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que son coherentes con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del Consejo Internacional de Armonización (ICH), COFEPRIS y los requisitos normativos aplicables.

DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

La información contenida en este documento, incluidos los datos no publicados, es propiedad o está bajo el control de OrsoBio, Inc. y se le proporciona de forma confidencial como investigador, posible investigador o consultor, para revisión por parte de usted, su personal y un Comité de Revisión Institucional o comité de ética independiente según corresponda. La información solo podrá ser utilizada por usted con relación a los ensayos clínicos autorizados del medicamento en investigación descrito en el Protocolo. Usted no divulgará ninguna información incluida en este documento sin autorización escrita de OrsoBio, Inc., excepto en la medida que sea necesario para obtener el consentimiento informado de aquellas personas a las que se les pueda administrar el medicamento en investigación.



G

F

st

TRK

CHAS

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	2
LISTA DE TABLAS EN EL TEXTO	5
LISTA DE FIGURAS EN EL TEXTO	5
LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	6
SINOPSIS DEL PROTOCOLO	10
ESQUEMA DEL ESTUDIO	20
TABLA DE PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	21
1. INTRODUCCIÓN	26
1.1. Antecedentes	26
1.1.1. Dislipidemias severas	26
1.1.2. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)	27
1.2. TLC-2716	29
1.2.1. Información general	29
1.2.2. Farmacología no clínica	29
1.2.3. Farmacocinética no clínica	30
1.2.4. Toxicología no clínica	30
1.2.5. Estudios clínicos de TLC-2716	31
1.3. Fundamento de este estudio	32
1.4. Fundamento para la selección de la dosis de TLC-2716	33
1.5. Evaluación de riesgos y beneficios del estudio	33
1.6. Conformidad	35
2. OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN	36
3. DISEÑO DEL ESTUDIO	37
3.1. Resumen del diseño del estudio	37
3.2. Tratamientos del estudio	37
3.3. Duración de la intervención	37
3.4. Criterios de interrupción	37
3.4.1. Interrupción del fármaco del estudio	38
3.4.2. Pérdida en el seguimiento	38
3.5. Definiciones de "tiempo" para el criterio de valoración primario y el fin de estudio	38
3.5.1. Criterio de valoración primario	38
3.5.2. Fin de estudio	39
3.6. Cuidados posteriores al estudio	39
3.7. Datos fuente	39
4. POBLACIÓN DE SUJETOS	40
4.1. Número de sujetos y selección	40
4.1.1. Reemplazo de sujetos	40
4.2. Criterios de inclusión	40
4.3. Criterios de exclusión	42
5. INTERVENCIONES DEL ESTUDIO Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES	45
5.1. Aleatorización, cegamiento y acceso al código de tratamiento	45
5.1.1. Aleatorización	45
5.1.2. Cegamiento	45
5.1.3. Procedimientos para romper el ciego en los códigos de tratamiento	45

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G' and 'JR', and a stamp with illegible text.]

5.2.	Descripción y manejo de TLC-2716	46
5.2.1.	Formulación	46
5.2.2.	Envasado y etiquetado	46
5.2.3.	Almacenamiento y manipulación	46
5.3.	Dosificación y administración de TLC-2716	47
5.4.	Medicamentos previos y concomitantes	47
5.4.1.	Medicamentos previos y concomitantes permitidos	47
5.4.2.	Medicamentos previos y concomitantes que están prohibidos o deben utilizarse con precaución	49
5.4.3.	Medicamentos que pueden resultar en una interacción medicamentosa farmacocinética con el TLC-2716	49
5.5.	Contabilidad del fármaco del estudio	51
5.5.1.	Devolución o desecho de fármacos del estudio	51
6.	PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	53
6.1.	Consentimiento informado	53
6.2.	Selección, enrolamiento de los sujetos y asignación del tratamiento	53
6.3.	Instrucciones para los procedimientos del estudio	54
6.3.1.	Eventos adversos	54
6.3.2.	Medicamentos concomitantes	54
6.3.3.	Altura, peso e IMC	54
6.3.4.	Signos vitales	54
6.3.5.	Examen físico	55
6.3.6.	Electrocardiogramas de 12 derivaciones	55
6.3.7.	Evaluaciones de laboratorio clínico	55
6.3.8.	Pruebas de embarazo	58
6.3.9.	Farmacocinética	58
6.3.10.	Evaluaciones farmacodinámicas	58
6.3.11.	Evaluaciones de biomarcadores exploratorios	59
6.3.12.	IRM	59
6.3.13.	Diario de dosificación	60
6.4.	Evaluaciones para la interrupción anticipada de la intervención del estudio o del estudio	60
6.4.1.	Evaluaciones para la interrupción anticipada de la intervención del estudio	60
6.4.2.	Evaluaciones para retiro anticipado	60
6.5.	Cuidados posteriores al estudio	60
6.6.	Almacenamiento de muestras	60
6.7.	Visita no programada	60
7.	GESTIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD	62
7.1.	Definiciones de eventos adversos y eventos adversos serios	62
7.1.1.	Eventos adversos	62
7.1.2.	Eventos adversos serios	62
7.1.3.	Definiciones de eventos adversos específicos del protocolo	63
7.1.4.	Informes de situaciones especiales sobre el fármaco del estudio y medicamentos concomitantes OrsoBio	63
7.2.	Evaluación de eventos adversos y eventos adversos serios	64
7.2.1.	Evaluación de la causalidad de los fármacos y procedimientos del estudio	64
7.2.2.	Evaluación de la severidad	65
7.3.	Requisitos e instrucciones para la presentación de informes por parte de los investigadores	65
7.3.1.	Requisitos para los registros antes del inicio de la administración del fármaco del estudio	65
7.3.2.	Eventos adversos	65
7.3.3.	Eventos adversos serios	65



7.3.4.	Informes sobre situaciones especiales del fármaco del estudio	66
7.3.5.	Informes sobre medicamentos concomitantes	66
7.4.	Proceso de notificación de eventos adversos serios e informes sobre situaciones especiales	66
7.4.1.	Proceso de notificación de eventos adversos serios	66
7.4.2.	Proceso de información sobre situaciones especiales.....	67
7.5.	Requisitos de notificación de OrsoBio	68
7.6.	Anomalías clínicas de laboratorio y otras evaluaciones anormales como eventos adversos o eventos adversos serios	69
7.7.	Gestión de la toxicidad.....	70
7.7.1.	Seguimiento de la lesión hepática inducida por fármacos- (DILI).....	70
7.7.2.	Observación minuciosa	71
7.7.3.	Suspensión de medicamentos del estudio.....	71
8.	CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.....	73
8.1.	Objetivos del análisis y criterios de valoración	73
8.2.	Análisis previstos	73
8.2.1.	Análisis final	73
8.3.	Convenciones de análisis	73
8.3.1.	Grupos de análisis	73
8.3.2.	Convenciones para el manejo de datos.....	74
8.4.	Disposición del análisis de la población de sujetos.....	74
8.5.	Análisis de características demográficas y de referencia	74
8.6.	Análisis de eficacia	74
8.7.	Análisis de biomarcadores	75
8.7.1.	Análisis exploratorio	75
8.8.	Análisis de seguridad	75
8.8.1.	Grado de exposición.....	75
8.8.2.	Eventos adversos	75
8.8.3.	Evaluaciones de laboratorio	76
8.9.	Otras evaluaciones de seguridad	76
8.10.	Análisis farmacocinético.....	76
8.11.	Análisis de biomarcadores	77
8.12.	Tamaño de la muestra	77
9.	RESPONSABILIDADES	78
9.1.	Responsabilidades del investigador.....	78
9.1.1.	Buenas Prácticas Clínicas.....	78
9.1.2.	Información financiera	78
9.1.3.	Revisión y aprobación del Comité de Revisión Institucional/Comité de Ética Independiente.....	78
9.1.4.	Consentimiento informado	78
9.1.5.	Confidencialidad	79
9.1.6.	Archivos del estudio y conservación de registros.....	79
9.1.7.	Formularios de reporte de caso.....	81
9.1.8.	Inspecciones del investigador.....	81
9.1.9.	Cumplimiento del protocolo.....	81
9.2.	Responsabilidades del Patrocinador	81
9.2.1.	Enmiendas al protocolo.....	81
9.2.2.	Informe del estudio y publicaciones	82
9.3.	Responsabilidades conjuntas del investigador/Patrocinador.....	82
9.3.1.	Informes de pagos	82
9.3.2.	Acceso a la información para monitoreo.....	83
9.3.3.	Acceso a la información para auditorías o inspecciones	83
9.3.4.	Interrupción del estudio.....	83



[Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'R', '3L', 'G', 'JSR', and 'CAAS']

10. REFERENCIAS..... 84
11. ANEXOS 87

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Página de firma del investigador 88
Anexo 2. Evaluación del riesgo de pandemia y plan de mitigación 89
Anexo 3. Precauciones durante el embarazo, definición de edad fértil y requisitos
anticonceptivos 93

LISTA DE TABLAS EN EL TEXTO

Tabla 1. 2716-CL-102 Tabla de procedimientos de estudio 21
Tabla 2. Medicamentos previos y concomitantes permitidos 48
Tabla 3. Ejemplos de medicamentos concomitantes prohibidos (o utilizados con precaución)
debido al potencial de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con el TLC-
2716^a 50
Tabla 4. Analitos de laboratorio 57

LISTA DE FIGURAS EN EL TEXTO

Figura 1. 2716-CL-102 Esquema del estudio 20
Figura 2. Monitoreo durante el tratamiento que requiere observación minuciosa 70
Figura 3. Monitoreo durante el tratamiento que requiere la suspensión del fármaco del estudio 72

G
R
3li
15x



26 de febrero de 2024

Orso

LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

ACAC	acetil-CoA carboxilasa
EA	Evento Adverso
ALT	Alanina aminotransferasa
ANGPTL3	proteína 3 similar a la angiopoyetina
ANOVA	análisis de varianza
ApoC3	apolipoproteína C3
AST	Aspartato aminotransferasa
AUC	área bajo la curva concentración-tiempo (por sus siglas en inglés)
AUC _{0-última}	área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta la última concentración medible (por sus siglas en inglés)
AUC _{inf}	área bajo la curva de concentración en plasma/suero/PBMC frente al tiempo extrapolada a tiempo infinito, calculada como $AUC_{0-última} + (C_{última}/\lambda_z)$.
AUC _{tau}	área bajo la curva de concentración en plasma/suero/PBMC frente al tiempo a lo largo del intervalo de dosificación
BLQ	por debajo del límite de cuantificación (por sus siglas en inglés)
IMC	índice de masa corporal
NUS	nitrógeno ureico en sangre
EAC	enfermedad arterial coronaria
PAC	Parámetro de atenuación controlada
CETP	proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por sus siglas en inglés)
CFR	Código de Reglamentos Federales (por sus siglas en inglés)
CK	Creatina quinasa
CL	eliminación sistémica
CL/F	aclaramiento oral aparente
C _{última}	última concentración cuantificable observada del fármaco en suero/plasma/PBMC
C _{máx}	concentración máxima observada del fármaco
COVID-19	enfermedad por coronavirus 2019
CRF	Formulario(s) de reporte de caso (por sus siglas en inglés)
TC	tomografía computarizada
CTCAE	Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (por sus siglas en inglés)
C _{tau}	concentración del fármaco observada al final del intervalo de dosificación
DDI	interacción medicamentosa (por sus siglas en inglés)
DILI	daño hepático inducido por medicamentos (por sus siglas en inglés)
DIO	obesidad inducida por la dieta (por sus siglas en inglés)
DNL	lipogénesis <i>de novo</i> (por sus siglas en inglés)
EC ₅₀	concentración media máxima efectiva
ECG	electrocardiograma
eCRF	formulario(s) electrónico(s) de reporte de casos (por sus siglas en inglés)
TFGe	tasa de filtración glomerular estimada



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

ELF	Aumento de la fibrosis hepática (por sus siglas en inglés)
EASe	evento adverso serio electrónico
UE	Unión Europea
EW	retiro anticipado (por sus siglas en inglés)
FASN	ácido graso sintasa (por sus siglas en inglés)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (de los Estados Unidos) (por sus siglas en inglés)
HF	hipercolesterolemia familiar
HFS	hormona foliculoestimulante
GCKR	regulador de la glucoquinasa
BPC	Buenas prácticas clínicas (directrices)
HbA1c	hemoglobina glicosilada
HBsAg	antígeno de superficie para la hepatitis B
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
HDL	lipoproteínas de alta densidad
DEH	dosis equivalente humana
HFHe	hipercolesterolemia familiar heterocigota
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
HLO	organoides de hígado humano (por sus siglas en inglés)
HMGCR	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa
HFHo	hipercolesterolemia familiar homocigótica
HOMA-IR	modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés)
MI	manual del investigador
IC ₅₀	concentración media máxima inhibitoria
ICF	formulario de consentimiento informado
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización (por sus siglas en inglés)
IDOL	degradador inducible de lipoproteínas de baja densidad (por sus siglas en inglés)
CEI	comité de ética independiente
IND	nuevo medicamento en investigación (solicitud) (por sus siglas en inglés)
INR	índice internacional normalizado (por sus siglas en inglés)
iPSC	célula madre pluripotente inducida (por sus siglas en inglés)
IRB	Comité de Revisión Institucional
DIU	dispositivo intrauterino
IV	intravenoso
LDL	lipoproteínas de baja densidad
LDLR	receptor de lipoproteínas de baja densidad
LPL	lipoproteína lipasa
LXR	receptor hepático X (por sus siglas en inglés)
DMA	dosis múltiple ascendente
MedDRA	diccionario médico de actividades regulatorias (por sus siglas en inglés)



G
F
31
SK

CMS

MRI-PDFP	estimado de la fracción de grasa por densidad protónica obtenido por resonancia magnética (por sus siglas en inglés)
EHGNA	enfermedad del hígado graso no alcohólico
EHNA	esteatohepatitis no alcohólica
NHANES	Encuestas nacionales de salud y nutrición de EE. UU. (por sus siglas en inglés)
RMN	resonancia magnética nuclear
NOAEL	nivel sin efecto adverso observado (por sus siglas en inglés)
NTCP	polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato
OATP	polipéptidos transportadores de aniones orgánicos
PK	farmacocinética(s) (por sus siglas en inglés)
PO	vía oral
PT	término preferido
PT	tiempo de protrombina (por sus siglas en inglés)
PTM	placebo equivalente (por sus siglas en inglés)
QD	una vez al día (por sus siglas en inglés)
QT	intervalo electrocardiográfico entre el inicio de la onda Q y la terminación de la onda T que representa el tiempo que transcurre entre la despolarización y la repolarización ventricular
EAS	evento adverso serio
PAE	Plan de Análisis Estadístico
SCD-1	estearoil-CoA desaturasa-1
SD	Sprague Dawley
HTGS	hipertrigliceridemia severa
SOC	clasificación de órganos del sistema (por sus siglas en inglés)
SOAT2	esterol O-aciltransferasa 2
SOP	procedimiento operativo estándar (por sus siglas en inglés)
SREBP1c	proteína 1c de unión al elemento regulador del esteroil
SUSAR	sospecha de reacción adversa seria e inesperada (por sus siglas en inglés)
$t_{1/2}$	una estimación de la semivida de eliminación terminal del fármaco, calculada dividiendo el logaritmo natural de 2 por la constante de velocidad de eliminación terminal (λ_z)
EAET	evento adverso emergente del tratamiento
TG	triglicéridos
$T_{\text{último}}$	tiempo (punto de tiempo observado) de $C_{\text{última}}$
$T_{\text{máx}}$	el tiempo (punto temporal observado) de $C_{\text{máx}}$
ULN	límite superior de la normalidad
EE. UU.	Estados Unidos
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad
V_z/F	volumen aparente de distribución en la fase de eliminación terminal
ZDF	Zucker diabetic fatty
λ_z	constante de velocidad de eliminación terminal; estimada por regresión lineal de la fase de eliminación terminal de la curva de concentración logarítmica en suero/plasma/PBMC frente al tiempo del fármaco



°C grados Celsius

G

[Signature]

32

[Signature]

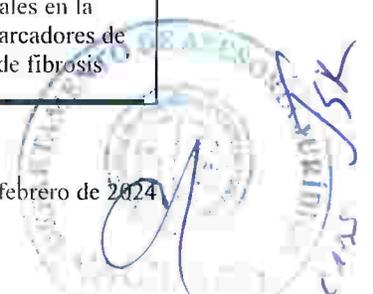


ORSO

SINOPSIS DEL PROTOCOLO

OrsoBio, Inc.
2671 Marshall Drive
Palo Alto, CA, 94303

Título del estudio: Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.	
Número IND: este no es un estudio IND. Número EudraCT: no Aplica Identificador ClinicalTrials.gov: no disponible	
Centros de estudio previstos: Aproximadamente 5 centros clínicos en México	
Objetivos y criterios de valoración:	
Objetivos primarios	Criterios de valoración primarios
<ul style="list-style-type: none">Evaluar el efecto de TLC-2716 sobre los triglicéridos (TG) en ayunas en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).	<ul style="list-style-type: none">Variación relativa (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 con respecto al valor inicial.
Objetivos de seguridad	Criterios de valoración de seguridad
<ul style="list-style-type: none">Evaluar la seguridad y tolerabilidad de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA.	<ul style="list-style-type: none">Incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), incluidos los eventos adversos serios emergentes del tratamiento (EASET), los EAET que provocaron la interrupción del tratamiento y las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento, desde la valoración inicial hasta la Semana 4.
Objetivos exploratorios	Criterios de valoración exploratorios
<ul style="list-style-type: none">Evaluar los cambios en los lípidos en ayunas tras el tratamiento con TLC-2716Evaluar los cambios en otros parámetros metabólicos, incluido el control glucémico.Evaluar los efectos farmacodinámicos (PD) del agonista inverso del receptor hepático X (LXR) por TLC-2716, medidos por parámetros metabólicos que incluyen lípidos en ayunas y biomarcadores de la lipogénesis <i>de novo</i> (DNL).Evaluar los efectos hepáticos del agonista inverso de LXR por TLC-2716, medidos por los cambios en la esteatosis hepática mediante la fracción de grasa por densidad protónica por resonancia magnética (MRI-PDFF) y los	<ul style="list-style-type: none">Cambios respecto a los valores iniciales en los lípidos en ayunas, incluidos los TG, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).Cambios desde la valoración inicial en los parámetros glucémicos, incluida la glucosa en ayunas, la insulina y la hemoglobina glicosilada (HbA1c).Cambios desde la valoración inicial en los biomarcadores de la DNLCambios con respecto a los valores iniciales en la fracción de grasa hepática y en los biomarcadores de lesión hepática y fibrosis (p. ej., prueba de fibrosis



<p>biomarcadores de lesión hepática y fibrosis.</p> <ul style="list-style-type: none">• Caracterizar la farmacocinética (PK) de TLC-2716, sus metabolitos y las relaciones dosis y/o exposición-respuesta para los marcadores de PD.	<p>hepática mejorada [ELF], fragmentos de citoqueratina [CK]-18).</p> <ul style="list-style-type: none">• Parámetros PK de TLC-2716 y sus metabolitos: $AUC_{última}$, AUC_{inf} [dosis única], $\%AUC_{exp}$ [dosis única], CL/F [dosis única], AUC_{tau} [dosis múltiple], C_{tau} [dosis múltiple], CL_{ss}/F [dosis múltiple], y V_z/F, $C_{máx}$, $T_{máx}$, $C_{última}$, $T_{último}$, λ_z, CL/F, y $t_{1/2}$.
--	--

Diseño del estudio: Se trata de un estudio de Fase 2a aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA evaluados mediante cambios en los TG en ayunas, esteatosis hepática por IRM y otros biomarcadores.

La participación en el estudio puede durar hasta 10 semanas aproximadamente, incluyendo un período de Selección de 4 semanas; un período de tratamiento de 4 semanas, durante el cual se administrarán los fármacos del estudio; y un período de seguimiento de 2 semanas. El período de Selección puede ampliarse en circunstancias especiales con la aprobación explícita del Monitor Médico de OrsoBio, Inc. (OrsoBio) (o la persona designada).

Los sujetos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión del estudio serán asignados aleatoriamente en una proporción 2:2:1:1 a los grupos de TLC-2716 de 6 mg, TLC-2716 de 12 mg, placebo de TLC-2716 de 6 mg o placebo de TLC-2716 de 12 mg, como se muestra en Figura 1.

Número de sujetos previstos: Hasta aproximadamente 30 sujetos en total

Población diana: Hombres y mujeres no embarazadas y no lactantes de entre 18 y 70 años, con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] $\geq 28 \text{ kg/m}^2$), con TG séricos en ayunas $\geq 350 \text{ mg/dL}$ en la Selección, y un diagnóstico clínico de EHGNA/EHNA.

Criterios principales de elegibilidad:

Criterios de inclusión

Los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión que a continuación se enuncian para participar en el estudio:

1. Capacidad para comprender y firmar un formulario de consentimiento informado (ICF) por escrito, que debe obtenerse antes de iniciar los procedimientos del estudio.
2. Hombre o mujer entre 18 y 70 años, inclusive, en el momento de la Selección
3. $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$ en el momento de la Selección
4. TG en ayunas $\geq 350 \text{ mg/dL}$, con base en la media de dos evaluaciones dentro del periodo de Selección, separadas por ≥ 72 horas. Entre los 30 sujetos con TG en ayunas $\geq 350 \text{ mg/dL}$ que se enrolarán en el estudio, se incluirá un máximo de aproximadamente 12 sujetos con



G
P
Z
BR
CMS

TG < 500 mg/dL en ayunas (por ejemplo, de 350 a 499 mg/dL). Los sujetos restantes (aproximadamente 18 sujetos) deben tener TG en ayunas \geq 500 mg/dL.

5. Sujetos sin Diabetes o sujetos con Diabetes y HbA1c < 9.5% al momento de la Selección.
6. Los siguientes parámetros de laboratorio en la Selección:
 - a. Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) \geq 60 mL/min/1.73m², según la estimación de la ecuación de creatinina CKD-EPI.
 - b. Alanina aminotransferasa (ALT) < 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN)
 - c. Aspartato aminotransferasa (AST) < 3 x ULN
 - d. Cociente internacional normalizado (INR) \leq 1.2
 - e. Bilirrubina total < 1.2 x ULN
 - f. Recuento de plaquetas \geq 150,000/ μ L
7. Un diagnóstico clínico de EHGNA/EHNA dentro de los últimos 5 años antes de la Selección basado en imágenes hepáticas históricas (p. ej., ecografía, IRM, tomografía computarizada [TC] o parámetro de atenuación controlada [PAC] mediante elastografía transitoria controlada por vibración \geq 250 dB/m), y sin pérdida de peso documentada > 5% entre la fecha de la imagen hepática histórica y la Selección.

O

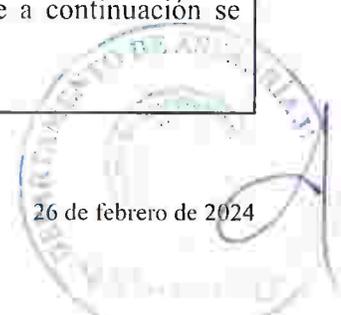
Una biopsia hepática histórica dentro de los 5 años posteriores a la Selección congruente para EHGNA/EHNA sin cirrosis y sin pérdida de peso documentada > 5 % entre la fecha de la biopsia hepática histórica y la Selección.

8. Sujetos normotensos o sujetos sin hipertensión no controlada, definida como presión arterial sistólica > 155 mmHg y/o presión arterial diastólica > 90 mmHg al momento de la selección.
9. Un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones al momento de la Selección que sea normal o con anomalías que el investigador no considere clínicamente significativas
10. Las mujeres en edad fértil (según se define en Anexo3) deben tener una prueba de embarazo en suero negativa en la Selección y una prueba de embarazo en orina negativa el Día 1 antes de la administración de la primera dosis del fármaco del estudio.
11. Los hombres y mujeres en edad fértil que mantengan relaciones heterosexuales deben comprometerse a utilizar los métodos anticonceptivos especificados en el Protocolo (según se definen en Anexo3).
12. Los sujetos varones deben abstenerse de donar espermatozoides desde la aleatorización, durante todo el periodo del estudio y al menos 90 días posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio
13. Las mujeres deben abstenerse de donar óvulos y de la fecundación in vitro durante al menos 90 días posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio.
14. Dispuesto y capaz de cumplir todos los requisitos del estudio

Criterios de exclusión

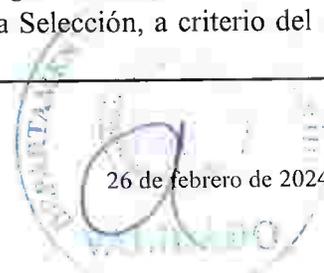
Los sujetos no deben cumplir ninguno de los criterios de exclusión que a continuación se enuncian para participar en el estudio:

1. HbA1c \geq 9.5 % en la Selección



Handwritten initials 'CMB' and 'JSK' in blue ink.

2. Pérdida de peso > 5 % durante los 90 días previos a la Selección.
3. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Las mujeres en periodo de lactancia deben interrumpir la lactancia antes de la administración del fármaco del estudio el Día 1.
4. Hombres que beban habitualmente más de 21 unidades de alcohol a la semana o mujeres que beban habitualmente más de 14 unidades de alcohol a la semana (una unidad equivale a 360 ml/12 oz de cerveza, 120 ml/4 oz de vino o 30 ml/1 oz de destilados); o abuso actual de alcohol que el investigador considere que pudiera interferir con el cumplimiento o la seguridad del sujeto.
5. Prueba positiva de drogas de abuso en la Selección, o abuso actual de sustancias que el investigador considere que pudieran interferir con el cumplimiento o la seguridad del sujeto. Los sujetos con un resultado positivo en la prueba de detección de drogas derivada de la prescripción de medicamentos opiáceos son elegibles, si la prescripción y el diagnóstico son revisados y aprobados por el investigador.
6. Prueba positiva de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), antígeno de superficie de la hepatitis B (VHB) (HBsAg), o evidencia de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) (anticuerpos VHC y ARN VHC positivos).
7. Antecedentes médicos de hepatopatía distinta de EHGNA/EHNA, incluidos, entre otros, enfermedad hepática alcohólica, trastornos autoinmunes (p. ej., colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune), hepatotoxicidad inducida por fármacos, enfermedad de Wilson, sobrecarga de hierro clínicamente significativa o deficiencia de alfa-1-antitripsina.
8. Cualquier antecedente de cirrosis o hepatopatía descompensada, incluyendo ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia por varices o Calificación Child-Pugh-Turcotte > 6 en la Selección.
9. Enfermedad cardiovascular inestable definida por cualquiera de los siguientes factores:
 - a. Angina inestable en los 6 meses previos a la Selección.
 - b. Infarto de miocardio, cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria en los 6 meses previos a la Selección.
 - c. Accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos a la Selección.
 - d. Valvulopatía obstructiva o miocardiopatía hipertrófica
 - e. Insuficiencia cardíaca congestiva (clase ≥ 2 según la New York Heart Association).
 - f. Desfibrilador o marcapasos implantado
 - g. Hipertensión descontrolada, definida como presión sanguínea sistólica >155 mmHg y/o presión sanguínea diastólica > 90 mmHg al momento de la Selección
10. Antecedentes de resección intestinal o afección malabsortiva que pueda limitar la absorción del fármaco del estudio. La apendicectomía y la colecistectomía no son excluyentes.
11. Presencia de úlcera péptica severa, enfermedad por reflujo gastroesofágico u otras afecciones hipersecretoras de ácido gástrico en el momento de la Selección, a criterio del investigador.



Handwritten signatures and initials in blue ink are present on the right side of the page. From top to bottom, they include a large signature, a signature that looks like 'P', the initials '3hi', and the initials 'BSK'. At the very bottom right, there are the initials 'CNS'.

12. Cualquier intervención quirúrgica programada durante el periodo del ensayo, excluyendo las intervenciones quirúrgicas menores realizadas con anestesia local, a criterio del investigador.
13. Antecedentes de neoplasia maligna en los 5 años previos a la Selección, excepto carcinoma in situ de cuello uterino tratado adecuadamente, y/o cáncer de células escamosas, u otro cáncer de piel no melanoma localizado.
14. Antecedentes de alergia significativa a medicamentos, como anafilaxia o sensibilidad significativa a medicamentos, a criterio del investigador.
15. Hipersensibilidad conocida al fármaco del estudio, a sus metabolitos o a los excipientes de la formulación (ver Sección 5.2).
16. Presencia de cualquier condición médica que pudiera, a criterio del investigador, comprometer la capacidad del sujeto para participar en el estudio, incluyendo historial de abuso de sustancias o trastorno psiquiátrico, incluyendo cualquier sujeto que haya sido ingresado en un hospital psiquiátrico o haya tenido una visita a urgencias en los 2 años previos a la Selección.
17. Cualquier anomalía de laboratorio que, a criterio del investigador, pudiera afectar negativamente la seguridad del sujeto o impedir la evaluación de los resultados del estudio.
18. Medicamentos o terapias prescritas o de venta libre para la pérdida de peso, en los 90 días previos a la Selección
19. Uso de cualquier medicamento concomitante prohibido según se describe en la Sección 5.4, en el periodo de Selección, o en los 28 días o 5 semividas, lo que sea más largo, previos a la administración de la dosis del fármaco del estudio. Los sujetos a los que se les prescriba medicación para la diabetes o para reducir los TG (p. ej., estatinas, fibratos, ácidos grasos omega-3 y/o ácido nicotínico) deben estar tomando una dosis estable, a criterio del investigador, durante al menos 3 meses antes de la Selección.
20. Haber recibido de cualquier compuesto en investigación en un plazo de 28 días o 5 semividas, lo que sea más largo, antes de la administración de la dosis del fármaco del estudio.
21. Participación simultánea en otro estudio clínico terapéutico.
22. Contraindicaciones o imposibilidad para realizar la IRM (p. ej., presencia de marcapasos permanentes, dispositivos cardíacos implantados, claustrofobia, restricciones de peso, etc.)
23. No disponible para evaluación de seguimiento o preocupación de la capacidad del sujeto para cumplir con los procedimientos del protocolo.
24. Haber recibido la vacuna para COVID-19 o cualquier otra vacuna viva en los 14 días previos a la administración prevista de la dosis del fármaco del estudio.

Procedimientos del estudio/Frecuencia:

Tras firmar el formulario de consentimiento informado, los sujetos realizarán una Visita de Selección que incluirá las siguientes evaluaciones:



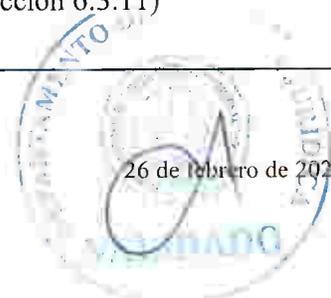
- Historial clínico completo.
- Medición de talla y peso, y cálculo del IMC.
- Medición de signos vitales, incluyendo frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura corporal.
- Exploración física completa.
- ECG de 12 derivaciones
- Análisis de laboratorio en ayunas, incluyendo panel hematológico, panel químico (incluida la estimación de TFG_e), panel de coagulación, perfil lipídico, análisis de orina y serología para VIH-1, VHB y VHC.
- HbA1c
- Prueba de embarazo en suero (para mujeres en edad fértil). En caso de ser necesario, puede medirse la hormona foliculoestimulante (HFS) para determinar el estado posmenopáusico.
- Detección de drogas de abuso
- Revisión de los EA
- Revisión de los medicamentos concomitantes

Tras el periodo de Selección, si el sujeto se considera elegible, se le registrará y aleatorizará bajo un esquema doble ciego, 2:2:1:1 a uno de los cuatro grupos (6 mg de TLC-2716, 12 mg de TLC-2716, 6 mg de PTM, 12 mg de PTM).

Antes de la visita de Valoración Inicial/Día 1, o antes de la administración del fármaco del estudio en la fecha de la visita de Valoración Inicial/Día 1, los sujetos deben completar la IRM de referencia/Día 1 requerida (ver Sección 6.3.12).

Para la visita de Valoración Inicial/Día 1, los sujetos deben presentarse con un mínimo de 8 horas de ayuno (sin comida ni bebida, excepto agua). En esta visita, los sujetos se someterán a las siguientes evaluaciones antes de la administración de la dosis del fármaco del estudio:

- Medición de peso y cálculo de IMC
- Medición de los signos vitales
- Exploración física sintomática (según sea necesario a criterio del investigador)
- ECG de 12 derivaciones
- Evaluaciones de laboratorio, incluyendo panel hematológico, panel químico (incluida la estimación de TFG_e), panel de coagulación, perfil lipídico y análisis de orina.
- Parámetros glucémicos (ver Sección 6.3.7).
- Prueba de embarazo en orina (para mujeres en edad fértil). Una prueba negativa debe confirmarse antes de la administración del fármaco del estudio.
- Recolección de muestras de plasma para PD (ver Sección 6.3.10)
- Recolección de plasma para RMN LipoProfile
- Recolección de sangre para biomarcadores exploratorios (ver Sección 6.3.11)
- Recolección de muestras ELF



G
A
3h
BR
CAS

- Revisión de los EA
- Revisión de los medicamentos concomitantes

En la visita de Valoración Inicial/Día 1, una vez confirmada la continuidad de la elegibilidad y se haya completado la evaluación de IRM de referencia/Día 1, se administrará la primera dosis de los fármacos del estudio en el centro. En la visita de Valoración Inicial/Día 1, también se dispensarán los fármacos del estudio. Se les instruirá a los sujetos que deben completar 28 días enteros de dosificación del fármaco del estudio, así como llenar un diario de dosificación (ver Sección 6.3.13 para detalles adicionales). Según sea necesario, la evaluación final de cumplimiento de la dosificación del fármaco del estudio se completará en la Visita de Seguimiento.

Tras la visita de Valoración Inicial/Día 1, las visitas del estudio tendrán lugar en las Semanas 2 y 4, y en una Visita de Seguimiento 2 semanas después de la última administración de la dosis de los fármacos del estudio. Se les instruirá a los sujetos que deben completar 28 días enteros de dosificación del fármaco del estudio. Se les instruirá a los sujetos que deben ayunar durante un mínimo de 8 horas (sin comida ni bebida, excepto agua) antes de la recolección de muestras de sangre en todas las visitas. Tanto en la visita de la Semana 2 como en la de la Semana 4, el sujeto se autoadministrará los fármacos del estudio en el centro en condiciones de ayuno. En el caso de los sujetos que participen en el subestudio PK intensivo opcional (ver Sección 6.3.9.1), en la visita de la Semana 2 o de la Semana 4, los sujetos permanecerán en la clínica para las recolecciones PK posteriores a la dosis, tal como se especifica en la Sección 6.3.9. Los sujetos deben permanecer en ayunas (sin comer ni beber, excepto agua) durante las 2 horas posteriores a la administración de la dosis. Fuera de las visitas del estudio, los sujetos deben autoadministrarse el fármaco del estudio con el estómago vacío (con al menos 2 horas sin comer ni beber nada, excepto agua si es necesario, antes y después de la administración de la dosis del fármaco del estudio). Durante el estudio, los sujetos se someterán a las siguientes evaluaciones en todas las visitas, a menos que se especifique lo contrario:

- Medición de peso y cálculo de IMC
- Medición de los signos vitales
- Exploración física sintomática (según sea necesario a criterio del investigador)
- ECG de 12 derivaciones (Semana 4)
- Evaluaciones de laboratorio, incluyendo panel hematológico, panel químico (incluida la estimación de TFG_e), perfil lipídico y panel de coagulación.
- Parámetros glucémicos (ver Sección 6.3.7).
- Análisis de orina (Semana 4).
- Prueba de embarazo en orina, para mujeres en edad fértil.
- Recolección PK (ver Sección 6.3.9)
- Subestudio intensivo PK opcional (Semana 2 o Semana 4; ver Sección 6.3.9.1)
- Recolección de muestras de plasma para PD (Semana 4; ver Sección 6.3.10)



- Plasma para RMN LipoProfile (Semana 4)
- Recolección de sangre para biomarcadores exploratorios (ver Sección 6.3.11)
- IRM (Semana 4)
- Revisión de los EA
- Revisión de los medicamentos concomitantes

Evaluaciones farmacodinámicas

Para evaluar los efectos PD de TLC-2716, se realizarán recolecciones de sangre independientes para evaluar los cambios en los biomarcadores del metabolismo lipídico (p. ej., ANGPTL3, ApoC3) y DNL. , se realizarán recolecciones independientes para una evaluación completa de RMN LipoProfile.

Evaluaciones de biomarcadores exploratorios

Para evaluar el impacto de TLC-2716 sobre otros biomarcadores de la homeostasis lipídica, el metabolismo, la inflamación y la fibrosis hepática, y otros marcadores exploratorios, se realizarán recolecciones independientes de sangre.

Producto de prueba, dosis y modo de administración:

Grupo de tratamiento A: 12 mg de TLC-2716 (2 cápsulas de 5 mg de TLC-2716 y 1 cápsula de 2 mg), administrados por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (n = aproximadamente 10 sujetos).

Grupo de tratamiento C: 6 mg de TLC-2716 (3 cápsulas de 2 mg de TLC-2716), administrados por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (n = aproximadamente 10 sujetos).

Tratamiento de referencia, dosis y modo de administración:

Grupo de tratamiento B: 12 mg de placebo de TLC-2716 (2 cápsulas de 5 mg de PTM y 1 cápsula de 2 mg de PTM), administrados por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (n = aproximadamente 5 sujetos).

Grupo de tratamiento D: 6 mg de placebo de TLC-2716 (3 cápsulas de 2 mg de PTM), administrado por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (n = aproximadamente 5 sujetos).

Las cápsulas de placebo de 2 mg y 5 mg de TLC-2716 son idénticas en tamaño, forma, color y aspecto a las cápsulas de TLC-2716 correspondientes.

Métodos estadísticos (ver Sección 8):

Seguridad



Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin, including a large 'G', a 'P', a 'J', and 'BR'.

Handwritten initials 'C-145' at the bottom right corner.

Los datos de seguridad se enumerarán por tratamiento y sujeto y se resumirán por grupo de tratamiento.

Los EA emergentes del tratamiento (EAET) se resumirán por clasificación de órganos del sistema (SOC) y término preferido (TP) utilizando la versión más actualizada del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA®). Todos los EA y todos los EA relacionados con el tratamiento se enumerarán por tratamiento y sujeto. La frecuencia de sujetos que experimenten EA se resumirá de manera general y por tratamiento. También se resumirán todos los EA según su relación con el fármaco del estudio y severidad.

Se facilitarán listados de los resultados de laboratorio de cada sujeto. Los datos de laboratorio seleccionados se resumirán por grupo de tratamiento en las visitas programadas y conforme a los cambios correspondientes desde la Valoración Inicial/Día 1. La incidencia de anomalías de laboratorio calificadas como emergentes del tratamiento se resumirá por grupo de tratamiento.

Los datos individuales de los hallazgos de la exploración física, las mediciones de los signos vitales y los parámetros del ECG se enumerarán por grupo de tratamiento y sujeto, y se resumirán de manera general dentro de los grupos de tratamiento y por visita, según corresponda.

Eficacia

La actividad biológica de TLC-2716 se evaluará mediante variables lipídicas, glucémicas, de imagen y otros biomarcadores. El criterio primario de valoración de la eficacia es el cambio relativo (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 con respecto a la Valoración Inicial. En el Plan de Análisis Estadístico (PAE) se proporcionarán detalles adicionales.

Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas y los parámetros PK de TLC-2716 se enumerarán y resumirán utilizando estadísticas descriptivas por grupo de tratamiento.

La proporcionalidad de la dosis se evaluará comparando los parámetros PK de TLC-2716 entre los niveles de dosis evaluados. Se pueden realizar análisis adicionales, como el coeficiente de acumulación y el tiempo hasta el estado estacionario, según sea apropiado.

Farmacodinámica

Se explorarán las relaciones PD y PK/PD.

Tamaño de la muestra

El criterio de valoración principal de la eficacia del estudio es el cambio relativo (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 en comparación con la Valoración Inicial/Día 1. El tamaño de la muestra de este estudio se determinó con base en estudios previos en esta indicación y fase de desarrollo, que consideraban el mismo criterio de valoración principal.

Además, un tamaño de muestra de 10 sujetos en cada brazo de tratamiento proporcionará un 90% de poder para detectar una reducción del 40% en TG desde la Línea base/Día 1 hasta la Semana 4 en el brazo TLC-2716 12 mg en comparación con placebo, asumiendo una desviación estándar común del 25% (como se observó en el estudio de Fase 1 en sujetos sanos) y un alfa

[Handwritten signatures and initials]
3/2
G
SK
CWS



de dos lados de 0.05. Análisis adicionales pueden agrupar las dosis activas para un total de 20 sujetos tratados con TLC-2716 en comparación con 10 sujetos con placebo para caracterizar aún más el impacto de TLC-2716 sobre los TG en ayunas en esta población de pacientes.

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con las directrices de BPC, incluyendo el archivo de los documentos esenciales.



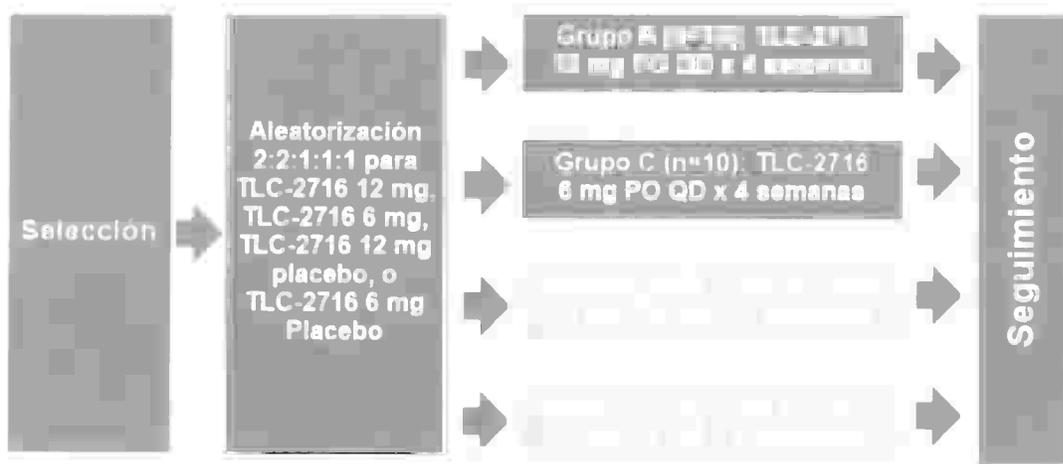
26 de febrero de 2024

G
F
SL
SR
MS

ESQUEMA DEL ESTUDIO

El esquema para esta fase de doble ciego y aleatorizada del estudio se presenta en Figura 1.

Figura 1. 2716-CL-102 Esquema del estudio



N = número de sujetos; PO = por vía oral; QD = una vez al día.

[Handwritten signatures and initials in blue ink]

[Official stamp and handwritten signature in blue ink]

TABLA DE PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Tabla 1. 2716-CL-102 Tabla de procedimientos de estudio

Procedimiento del estudio	Selección ^a	Valoración Inicial/ Día 1	Semana 2 (± 2 días)	Semana 4 (± 2 días)	Visita de Seguimiento (± 3 días) ^b	EW ^c	Visitas no programadas ^d	Instrucciones
Consentimiento informado por escrito	x							Obtener el consentimiento informado por escrito antes de iniciar cualquier procedimiento de Selección.
Confirmar elegibilidad	x	x						En la visita de Valoración Inicial/Día 1 en la clínica, se requiere confirmar la continuidad de la elegibilidad, incluyendo el historial clínico, la medicación concomitante y la confirmación de una prueba de embarazo en orina negativa en la visita de Valoración Inicial/Día 1, antes de la administración del fármaco del estudio.
Aleatorización ^e		x						Es posible que se requiera la aleatorización antes de la visita de Valoración Inicial/Día 1 en la clínica para facilitar la programación de la IRM de referencia/Día 1, que puede realizarse hasta 7 días previos a la visita de Valoración Inicial/Día 1 en la clínica.
Historial clínico	x							
Altura	x							
Peso, IMC	x	x	x	x	x	x		IMC calculado a partir de la estatura medida en la Selección en todos los puntos temporales. El peso corporal debe ser medido como se indica en la Sección 6.3.3.
Signos vitales ^f	x	x	x	x	x	x	x	
Examen físico completo	x							
Examen físico sintomático		x	x	x	x	x	x	A criterio del investigador en función de las quejas del sujeto.



CONFIDENCIAL

Página 21

CSAR

Revisión del diario de dosificación											
Ayuno del sujeto	x						x				x
Serología VIH-1, VHB y VHC	x										
Hematología ^f	x						x				x
Química sérica ^f	x						x				x
TFGe ^h	x						x				
Panel de coagulación ⁱ	x						x				x
Parámetros glucémicos ^j	x						x				
Perfil lipídico ^k	x						x				
Análisis de orina	x						x				
Prueba sérica de embarazo	x										
HFS sérica	x										
Prueba de embarazo en orina	x						x				x
Detección de drogas de abuso ^l	x										

El sujeto debe estar en ayunas al menos 8 horas (sin comida ni bebida, excepto agua) antes de la recolección de sangre.

Obtener serología para VHB (HBsAg), VHC (Ab anti-VHC) y VIH (Ab anti-VIH). Si el VHC Ab es positivo, reflejar al ARN VHC. Si el ARN del VHC es positivo, el sujeto no es elegible.

Solo mujeres en edad fértil (ver Anexo3).

Prueba opcional para la confirmación del estado posmenopáusicico en sujetos femeninos.

Solo mujeres en edad fértil (ver Anexo3). En el caso de mujeres en edad fértil, debe confirmarse un resultado negativo en la prueba de embarazo en orina antes de la administración de la dosis al Día 1/Evaluación Inicial, según sea apropiado



Página 23

[Handwritten signatures and initials]

CRAS

PK												
Subestudio opcional de PK												
Plasma para PD												
Plasma para RMIN LipoProfile												
Biomarcador exploratorio (sangre)												
Biomarcador exploratorio: ELF												

Aplicable a todos los sujetos enrolados en el estudio principal. En las Semanas 2 y 4, deben realizarse recolecciones PK únicas ≤ 15 min antes de la administración de la dosis en el centro. En las Visitas de Seguimiento y EW, se puede realizar una recolección única de PK en cualquier momento.

Aplica solo a sujetos que hayan dado su consentimiento para el subestudio opcional de PK. Los sujetos tienen la opción, en la visita de la Semana 2 o de la Semana 4, de completar las recolecciones relativas a la dosificación de TLC-2716 o PTM en los siguientes puntos temporales:
Semana 2 O Semana 4: 0.5; 1; 2; 4; 6 y 8 horas después de la dosis.
Si se realiza la recolección PK Intensiva Opcional en la Semana 4, la visita debe realizarse el último día de la administración de la dosis del fármaco del estudio o antes.

Recoleciones con relación a la dosis matinal de TLC-2716 o PTM en los siguientes puntos temporales:
Día 1: Predosis (≤ 15 min antes de la dosis)
Semana 4: 4 horas posdosis
Seguimiento y EW (si procede): En cualquier momento

Recoleciones con relación a la dosis matinal de TLC-2716 o PTM en los siguientes puntos temporales solo en el estudio:
Día 1: Predosis (≤ 15 min antes de la dosis)
Semana 4: Predosis (≤ 15 min antes de la dosis), 2 y 4 horas después de la dosis

Recoleción única previa a la dosis (≤ 15 min antes de la dosis)

Recoleción única previa a la dosis (≤ 15 min antes de la dosis)

EW = retiro anticipado

- a Las evaluaciones de Selección deben completarse en los 28 días previos al Día 1. Consulte la Sección 6.2 para conocer las directrices de una nueva selección.
- b Tras completar 4 semanas de tratamiento, los sujetos volverán para la Visita de Seguimiento 2 semanas (±3 días) después de la última administración de la dosis del fármaco del estudio

[Handwritten signatures and initials: C.135, JSR, and others]

- c Los sujetos que interrumpen el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo deberán completar los procedimientos indicados para la visita EW. La realización de la evaluación de IRM queda a criterio del investigador. Se aconseja una consulta con el Monitor Médico de OrsoBio pues se considera valiosa.
- d Si la visita no programada se realiza con el único propósito de recibir el fármaco del estudio, no es necesario realizar las evaluaciones indicadas para esta visita.
- e Los signos vitales incluyen: frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia respiratoria y temperatura corporal.
- f El panel hematológico incluye los parámetros de laboratorio descritos en la Tabla 4.
- g La química incluirá los parámetros de laboratorio descritos en la Tabla 4.
- h TFGe estimada por CKD-EPI.
- i El panel de coagulación incluye los parámetros de laboratorio descritos en la Tabla 4.
- j Los parámetros glucémicos incluirán los parámetros de laboratorio descritos en la Tabla 4. En la Selección, solo se requiere la HbA1c.
- k El perfil lipídico incluye los parámetros de laboratorio descritos en la Tabla 4.
- l El análisis de drogas recreativas incluyendo los parámetros descritos en la Tabla 4.



CONFIDENCIAL

Página 25

26 de febrero de 2024

Orso

[Handwritten signatures and initials in blue ink]

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

TLC-2716 es una molécula pequeña, potente, primera en su clase, dirigida al hígado, agonista inverso del receptor de la hormona nuclear, receptor hepático X (LXR), que se está desarrollando para el tratamiento de dislipidemias severas y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

1.1.1. Dislipidemias severas

1.1.1.1. Hipertrigliceridemia severa (HTGS)

La hipertrigliceridemia (triglicéridos séricos [TG] > 150 mg/dL) es frecuente entre los adultos. Según las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES) de 2007 a 2014, los porcentajes de adultos no tratados con estatinas con TG > 150 mg/dL, > 500 mg/dL y > 1000 mg/dL fueron del 25%, 1% y < 1%, respectivamente (Tarugi, Bertolini et al. 2019). Aunque no se ha aceptado uniformemente ninguna definición de HTGS, el riesgo de pancreatitis aguda aumenta progresivamente con TG séricos > 500 mg/dL (Scherer, Singh et al. 2014). La hipertrigliceridemia es el resultado de un desequilibrio entre la producción y liberación de lipoproteínas ricas en TG procedentes del hígado (lipoproteína de muy baja densidad [VLDL]) y del intestino (quilomicrones) y la eliminación lipolítica de TG de estas lipoproteínas y sus restos. Como ya se ha indicado, la HTGS es una causa de pancreatitis y se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía aterosclerótica.

El tratamiento de la HTGS se centra en la reducción de las concentraciones séricas de TG mediante la modificación del estilo de vida (p. ej., dieta, ejercicio, reducción del alcohol) y fibratos (p. ej., fenofibrato, gemfibrozilo) como tratamiento de primera línea. Las terapias complementarias incluyen niacina, ácidos grasos omega-3 (p. ej., etilo de icosapento) y estatinas. Debido a la importancia del aclaramiento de los TG mediado por la lipoproteína lipasa (LPL), se están investigando terapias adicionales dirigidas a disminuir la actividad de las proteínas que inhiben la LPL, como la apolipoproteína (ApoC3) y la proteína similar a la angiopoyetina-3 (ANGPTL3) (Lang and Frishman 2019, Ahmad, Pordy et al. 2021).

En pacientes con SHTG, se espera que el tratamiento con TLC-2716 reduzca los TG séricos mediante tres mecanismos principales: 1) la inhibición de ANGPTL3 y ApoC3 hepáticos, que conduce a un aumento de la actividad de la LPL y a la eliminación de lipoproteínas ricas en TG (p. ej., VLDL); 2) la inhibición de la proteína 1c de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP1c), que conduce a reducciones de la lipogénesis *de novo* (DNL) y de la síntesis y liberación de VLDL por el hígado, y 3) reducción de la absorción intestinal de ácidos grasos.

1.1.1.2. Hipercolesterolemia familiar (HF)

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un diagnóstico que se refiere a individuos con un colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) muy significativamente elevado y un mayor riesgo de cardiopatía aterosclerótica prematura si no se trata suficientemente. Lo más común es

CMS

que los individuos presenten HF heterocigota (HFHe), causada por una única variante de ADN heredada de uno de los progenitores afectados. En raras ocasiones, un individuo puede tener HF homocigota (HFho), una forma más severa de la enfermedad causada por tener dos variantes causales, una de cada progenitor (Bouhairie and Goldberg 2015, Santos, Gidding et al. 2016, Defesche, Gidding et al. 2017). Mientras que la HFHe es una de las enfermedades genéticas más comunes, afectando aproximadamente a 1 de cada 250 a 300 individuos, la HFho es rara, afectando aproximadamente a 1 de cada 300,000 individuos (Beheshti, Madsen et al. 2020).

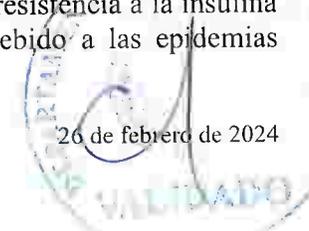
Las personas con HF tienen niveles muy elevados de LDL-C desde el nacimiento, normalmente > 190 mg/dL en adultos con HFHe y > 400 mg/dL en aquellos con HFho. En ambas poblaciones, la hipercolesterolemia no tratada puede dar lugar a enfermedad coronaria prematura (EAC), enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y otras manifestaciones (por ejemplo, aneurisma aórtico, xantelasma, xantomias). Si no se trata, la HFho se asocia a un riesgo entre 10 y 20 veces mayor de padecer EAC; los pacientes con HFho presentan una EAC severa a mediados de sus veinte (Bouhairie and Goldberg 2015, Santos, Gidding et al. 2016, Defesche, Gidding et al. 2017).

El tratamiento de la HF se centra en reducir los niveles de LDL-C para disminuir el riesgo de cardiopatía aterosclerótica. El objetivo del tratamiento es reducir el LDL-C en la medida de lo posible (reducción intensiva), y el tratamiento suele consistir en una intervención sobre el estilo de vida (es decir, dieta, ejercicio) y medicación para reducir el colesterol, como estatinas, ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares, ácido bempedoico, icosapent etil o inhibidores de la PCSK9 (Raal, Hovingh et al. 2018, McGowan, Hosseini Dehkordi et al. 2019). En pacientes con HFho, suelen ser necesarios tratamientos adicionales (p. ej., evinacumab, lomitapida, aféresis de LDL-C) (Cuchel, Meagher et al. 2013, Luirink, Determeijer et al. 2019, Raal, Rosenson et al. 2020, Underberg, Cannon et al. 2020).

En los pacientes con HF, se espera que el tratamiento con TLC-2716 inhiba el degradador hepático inducible del receptor de LDL [LDLR] (IDOL), aumentando así los niveles de LDLR en los hepatocitos, e inhibiendo la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), con la consiguiente disminución de las concentraciones séricas de LDL-C debido al aumento de la captación hepática por el LDLR. Además, en modelos preclínicos de inhibición de los RHX se ha demostrado una reducción de la expresión hepática de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR), la enzima que limita la velocidad de biosíntesis del colesterol, lo que constituye un posible mecanismo adicional de reducción del LDL-C en estos pacientes. Por último, se espera que el TLC-2716 inhiba la absorción intestinal de colesterol mediante la inhibición del esteroil O-aciltransferasa 2 (SOAT2) intestinal (Griffett, Hayes et al. 2022).

1.1.2. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Además de en los pacientes con dislipidemias severas, los beneficios potenciales de TLC-2716 en la reducción de lípidos, impulsados principalmente por la actividad dentro del hígado y la inhibición de la DNL hepática, son potencialmente beneficiosos en pacientes con EHNA. De hecho, la EHGNA/EHNA es una comorbilidad frecuente entre pacientes con HTGS debido a la fisiopatología compartida, que incluye un aumento de la DNL hepática y resistencia a la insulina (Christian, Bourgeois et al. 2011, Retterstol, Narverud et al. 2017). Debido a las epidemias



emergentes de obesidad, síndrome metabólico y diabetes, la prevalencia de las enfermedades hepáticas crónicas, en concreto la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), está aumentando en todo el mundo. La prevalencia de la EHGNA es de aproximadamente el 30 % en todo el mundo.(Ong and Younossi 2007, Vernon, Baranova et al. 2011) La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la variante agresiva de la EHGNA caracterizada por inflamación hepática y dilatación hepatocelular, con o sin fibrosis, está presente en aproximadamente el 25 % de los pacientes con EHGNA. Las necesidades médicas no cubiertas de la EHNA son considerables y van en aumento; hasta ahora no se ha aprobado ningún tratamiento. El tratamiento actual consiste en la modificación del estilo de vida (por ejemplo, dieta, ejercicio, minimización del consumo de alcohol) y la optimización de las afecciones comórbidas, incluidas la dislipidemia y la diabetes mellitus.

Una característica central de la EHNA es la acumulación de lípidos en el interior de los hepatocitos, debida en parte, al aumento de la DNL hepática. El aumento de la DNL conduce a la generación de moléculas de señalización de ácidos grasos con efectos proinflamatorios y profibróticos (lipotoxicidad) (Neuschwander-Tetri 2010). La importancia del aumento de la DNL en la patogénesis de la EHNA se ha confirmado en modelos preclínicos y estudios en humanos que emplean trazadores isotópicos estables, y apoyan el desarrollo de inhibidores de la lipogénesis, muchos de los cuales están actualmente en fase de desarrollo (p. ej., inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa [ACC], la sintasa de ácidos grasos [FASN] y la esteroil-CoA desaturasa-1 [SCD-1]) (Lambert, Ramos-Roman et al. 2014, Lawitz, Coste et al. 2018).

Teniendo en cuenta la importancia del aumento de la DNL en la patogénesis de la EHNA, TLC-2716 es una terapia potencial tanto desde el punto de vista hepático como metabólico. El receptor hepático X es un regulador clave de SREBP1c, el regulador transcripcional maestro de la DNL. Se espera que la inhibición del LXR en el hígado regule a la baja el SREBP1c y los genes lipogénicos descendentes, como la ACC1, la FASN y la SCD1, reduciendo así la esteatosis hepática y, potencialmente, la inflamación y la fibrosis(Griffett, Solt et al. 2013, Griffett, Welch et al. 2015, Hambruch, Deuschle et al. 2017). De hecho, tales efectos se han observado con el tratamiento a corto plazo con TLC-2716 en múltiples modelos dismetabólicos de EHNA en roedores. En ratones y en ratas Sprague Dawley (SD) y Zucker Diabetic Fatty (ZDF), todas ellas alimentadas con una dieta rica en grasas (HFD), el tratamiento con TLC-2716 durante 2-3 semanas produjo descensos en los TG hepáticos y plasmáticos, reducciones en la expresión hepática de genes lipogénicos (p. ej., SREBP1c, ACC1, FASN, SCD1), y mejoras en el colesterol plasmático.

Además de estos posibles beneficios hepáticos de la inhibición de los LXR, el tratamiento con TLC-2716 puede abordar la disfunción metabólica característica de la EHNA; en concreto, la dislipidemia y la resistencia a la insulina. Por ejemplo, en un estudio realizado en ratas ZDF alimentadas con HFD, el tratamiento con TLC-2716 durante 4 semanas produjo mejoras en los TG plasmáticos, la glucosa y la sensibilidad hepática a la insulina, medida por el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Es probable que estos efectos estén mediados por una mayor utilización de la glucosa en los tejidos periféricos (p. ej., el músculo) y/o la conservación de las células β productoras de insulina en el páncreas.



En general, en el contexto de la elevada necesidad no cubierta entre los pacientes con dislipidemias severas y EHNA, y sobre la base de datos preclínicos y datos clínicos de Fase 1 prometedores, el programa de desarrollo clínico de TLC-2716 incluirá a pacientes con HTGS y EHNA.

1.2. TLC-2716

1.2.1. Información general

TLC-2716 es una molécula pequeña, potente, primera en su clase, dirigida al hígado, agonista inverso del receptor de la hormona nuclear, LXR. Los receptores hepáticos X (LXR) — LXR α y LXR β — son miembros de la superfamilia de receptores hormonales nucleares de factores de transcripción activados por ligandos y reguladores transcripcionales clave del metabolismo lipídico sistémico (Janowski, Willy et al. 1996, Janowski, Grogan et al. 1999). Los ligandos endógenos de los LXR son formas oxidadas de colesterol (oxisteroles) que aumentan de forma coordinada con los niveles de colesterol intracelular, lo que permite a estos receptores funcionar como sensores para mantener la homeostasis del colesterol en todo el organismo a través de un mecanismo de prealimentación. Además, los LXR desempeñan un papel central en la DNL hepática y en la regulación de los TG plasmáticos mediante la regulación al alza de genes lipogénicos hepáticos clave. En modelos preclínicos, el agonismo inverso (funcionalmente, la inhibición) del LXR en el hígado por TLC-2716 ha demostrado reducciones en los genes lipogénicos hepáticos, así como en los TG hepáticos y plasmáticos, y en el colesterol plasmático, lo que respalda el desarrollo de TLC-2716 para el tratamiento de dislipidemias severas y EHNA.

Para más información sobre TLC-2716, consulte el Manual del Investigador (MI) vigente.

1.2.2. Farmacología no clínica

Sobre la base de ensayos bioquímicos de unión, ensayos de doble híbrido de interacción de células de mamíferos que evalúan el reclutamiento de correpresores de receptores nucleares, ensayos celulares de reportero y un ensayo de gotitas lipídicas en hepatocitos Upcyte[®], TLC-2716 es un agonista inverso (inhibidor) potente y selectivo de LXR α y LXR β ($EC_{50}/IC_{50} \leq 15$ nM). Además, se confirmaron evidencia *in vitro* de la actividad biológica de TLC-2716 en organoides hepáticos humanos (HLO) derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), que demostraron una profunda inhibición de los genes lipogénicos (p. ej., SREBP1c, ACC1, FASN, SCD1) y reducciones de la esteatosis de los hepatocitos cuando se expusieron a TLC-2716. Estos cambios fueron especialmente pronunciados en los HLO con variantes genéticas de riesgo (pérdida de función del regulador de la glucoquinasa [GCKR]) asociadas con una mayor DNL, lo que justifica la exploración de los efectos de TLC-2716 en pacientes con EHNA con aumento de la DNL.

Los datos *in vivo* en roedores apoyan la rápida captación de TLC-2716 por los hepatocitos, probablemente mediada por los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) y el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP). Los datos *in vivo* que apoyan la actividad específica hepática de TLC-2716 incluyen reducciones en los marcadores séricos de inhibición específica hepática de la DNL, sin inhibición sistémica de la expresión génica relacionada con el LXR en ensayos de sangre total periférica. Además, se han evaluado los efectos de dosis orales repetidas de TLC-2716 en múltiples modelos dismetabólicos de roedores, incluidos

el ratón obeso inducido por dieta (DIO) y las ratas ZDF y SD alimentadas con HFD. En todos estos modelos, TLC-2716 mostró profundas reducciones de los TG hepáticos y plasmáticos, mejoras del colesterol plasmático y la sensibilidad a la insulina, y una potente inhibición de la expresión génica implicada en la DNL y en la homeostasis de los TG y el colesterol.

1.2.3. Farmacocinética no clínica

La absorción, distribución, metabolismo y eliminación de TLC-2716, así como el potencial de interacciones medicamentosas, se evaluaron *in vitro* e *in vivo* en modelos preclínicos. El perfil farmacocinético (PK) indica una exposición sistémica limitada, con niveles plasmáticos indetectables entre 2 y 4 horas posteriores a la administración de la dosis, y altos niveles en el hígado, consistentes con una rápida captación mediada por transportadores en los hepatocitos.

El TLC-2716 es una molécula pequeña, lipofílica, agonista inverso del LXR con una alta afinidad de unión a proteínas plasmáticas (> 99 %) en humanos, ratones, ratas, perros y monos. Tras la absorción intestinal en la vena porta, el TLC-2716 es altamente extraído por el hígado (índice de extracción hepática del 92 % en ratas). En consonancia con la elevada carga hepática, la exposición sistémica de TLC-2716 fue generalmente baja tras la administración oral en múltiples especies. En los roedores, el TLC-2716 se distribuyó predominantemente al hígado y el intestino; los datos de distribución cerebral sugieren que los compuestos derivados del TLC-2716 atraviesan poco o nada la barrera hematoencefálica. *In vitro*, el TLC-2716 fue estable en hepatocitos primarios de humano, ratón y perro. Junto con los metabolitos observados en hígados de especies preclínicas *in vivo*, la vía de biotransformación del TLC-2716 parece implicar oxidación, desaminación, desulfuración, glucuronidación y conjugación con taurina.

En estudios *in vitro* el TLC-2716 no era un sustrato de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A5, sin embargo, era un sustrato modesto de CYP3A4 sugiriendo que la coadministración de inhibidores o inductores de CYP3A4 puede afectar a la exposición del TLC-2716. El TLC-2716 no inhibió el CYP1A2, CYP2C19 o CYP2D6, pero demostró una inhibición débil a modesta del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4. En hepatocitos humanos primarios, el TLC-2716 indujo el CYP2B6 y CYP3A4 (> 2 veces con relación al control) y, por lo tanto, puede alterar las exposiciones de los sustratos coadministrados de estas enzimas CYP *in vivo*. Por último, se observó la inhibición de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 por parte del TLC-2716 *in vitro* a 10 µM. Aunque estos resultados sugieren que TLC-2716 puede alterar la exposición de medicamentos concomitantes (y viceversa), el perfil PK único de TLC-2716, caracterizado por una exposición sistémica mínima y una elevada unión a proteínas, puede reducir el potencial de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. Se realizarán estudios adicionales para evaluar la relevancia clínica de estos hallazgos.

1.2.4. Toxicología no clínica

El perfil de toxicidad no clínica del TLC-2716 se ha evaluado en estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en ratones y monos. Estas especies se seleccionaron en función de sus adecuados perfiles PK y de la similitud de sus perfiles metabólicos *in vitro* con los del ser humano. En ratones, el tratamiento con TLC-2716 a dosis de 4, 20 y 80 mg/kg/día durante 28 días fue bien tolerada, observándose únicamente una pérdida transitoria y leve de peso corporal

Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin of the page, including a large signature at the top, '3L', 'G', and 'SK' below it, and a small signature at the bottom right.

(< 3.5%) con 80 mg/kg/día. No se produjeron cambios relacionados con el producto de prueba en los parámetros de consumo de agua y alimentos, oftalmología, química clínica, hematología o análisis de orina. Del mismo modo, no se le atribuyeron cambios en el peso de los órganos ni en los hallazgos macro o microscópicos al TLC-2716. Por lo tanto, el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue considerado de 80 mg/kg/día.

La toxicidad potencial de TLC-2716 se ha evaluado en monos cynomolgus machos y hembras durante periodos de 2 y 4 semanas. En el estudio de 4 semanas, se les administró a los animales (n = 3/sexo/grupo) un excipiente o TLC-2716 a dosis de 0, 1, 5 o 15 mg/kg QD por vía oral. En general, la administración oral de TLC-2716 en todos los niveles de dosis durante 28 días fue bien tolerada. Solo se observaron ocasionalmente cambios reversibles en las heces (blandas o acuosas) en todos los grupos de dosis, pero predominantemente a la dosis de 15 mg/kg/día en los machos y a las dosis de 5 y 15 mg/kg/día en las hembras. No se observaron cambios relacionados con el producto de prueba en el peso corporal, el consumo de alimentos, la temperatura corporal, la oftalmología, la química clínica, la hematología, la coagulación o los parámetros de análisis de orina. Del mismo modo, no se produjeron cambios en el peso de los órganos ni en los hallazgos macro o microscópicos atribuidos a la administración de TLC-2716. Por lo tanto, el NOAEL se consideró de 15 mg/kg/día. Cabe destacar que se observó una única muerte en el grupo de dosis baja (1 mg/kg/día) el Día 5 del estudio. Esta muerte, que se atribuyó a insuficiencia renal y estasis urinaria, se consideró no relacionada con TLC-2716. Al final del estudio, no se observaron hallazgos en la química clínica, los análisis de orina o los parámetros histológicos que sugirieran alteraciones inducidas por TLC-2716 en el sistema renal.

Para más información sobre farmacología no clínica, PK y toxicología, consulte el MI de TLC-2716 IB.

1.2.5. Estudios clínicos de TLC-2716

1.2.5.1. Estudio 2716-CL-101

El estudio 2716-CL-101 es un estudio de Fase 1, primero en humanos, de dos partes, controlado con placebo, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, PK y PD de TLC-2716 en sujetos sanos. La realización se ha completado para este estudio.

En la Parte 1 del estudio se evaluaron dosis únicas ascendentes de TLC-2716 de 0.5, 2, 6, 12 y 20 mg, mientras que en la Parte 2 se evaluaron dosis múltiples ascendentes (DMA) de TLC-2716 de 0.5, 2, 6 y 12 mg una vez al día durante 14 días. En estas cohortes, TLC-2716 se administró en estado posprandial. A una cohorte adicional se le administraron 6 mg de TLC-2716 una vez al día durante 14 días en ayunas. En general, TLC-2716 fue seguro y bien tolerado en dosis únicas de hasta 20 mg y en dosis múltiples de hasta 12 mg. Todos los EAET en las cohortes de TLC-2716 no fueron graves, y todos excepto uno (una tromboflebitis de grado 2 considerada no relacionada con el tratamiento) fueron de gravedad leve. Los EAET relacionados con el tratamiento, todos de gravedad leve y de naturaleza gastrointestinal (malestar abdominal y/o diarrea), ocurrieron en 3 sujetos tratados con TLC-2716. No se notificaron EAET que condujeran a discontinuación del medicamento de estudio, muertes o EAET serios, y no se identificaron tendencias relacionadas con la dosis en las incidencias de EAET o eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Aunque se observó un aumento leve (Grado 1) y transitorio de la ALT sérica en un sujeto del grupo de 6 mg de TLC-2716 y en 4 sujetos del grupo de 12 mg de TLC-2716 en la porción DMA del estudio (ver Sección 1.5), ambos con dosificación en estado posprandial, no se identificaron hallazgos o tendencias clínicamente significativos relacionados con TLC-2716 en parámetros de laboratorio adicionales, signos vitales o parámetros de ECG de 12 derivaciones. El tratamiento con TLC-2716 durante 14 días se asoció con mejoras estadísticamente significativas y dependientes de la dosis en lípidos aterogénicos, incluyendo TG, colesterol total y LDL, y partículas de LDL.

Por favor, consulte el MI de TLC-2716 para obtener detalles adicionales sobre la PK, seguridad, tolerabilidad y efectos de PD de TLC-2716 en sujetos sanos del estudio de Fase 1 2716-CL-101.

1.3. Fundamento de este estudio

Los criterios de inclusión para el estudio fueron desarrollados para identificar sujetos con hipertrigliceridemia de moderada a severa y EHGNA, en los que se espera que el mecanismo de acción propuesto de TLC-2716 mejore los lípidos séricos y la esteatosis hepática. Específicamente, todos los sujetos tendrán hipertrigliceridemia de moderada a severa, definida como TG séricos ≥ 350 mg/dL, sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 28$ kg/m²), y un diagnóstico clínico de EHGNA basado en una biopsia hepática histórica y/o imágenes hepáticas (p. ej., ecografía, TC, IRM, y/o PAC por elastografía transitoria controlada por vibración). Los sujetos con diabetes tipo 2 bien controlada ($HbA1c < 9.5\%$) e hipertensión son elegibles. Estas comorbilidades metabólicas de obesidad, hipertrigliceridemia, EHGNA, diabetes e hipertensión coexisten frecuentemente debido a una fisiopatología compartida, es decir, aumento de la DNL hepática y resistencia a la insulina (Christian, Bourgeois et al. 2011, Retterstol, Narverud et al. 2017). Por ejemplo, en un estudio de pacientes con HTGS, el 86% tenía sobrepeso u obesidad, el 80% cumplía con los criterios para síndrome metabólico, el 40% tenía diabetes tipo 2 y el 10% tenía EHGNA (Retterstol, Narverud et al. 2017). Los criterios de elegibilidad para este estudio han sido diseñados para capturar una población representativa de pacientes con HTGS y EHGNA, para maximizar nuestro aprendizaje sobre los posibles beneficios de TLC-2716 en estas dos indicaciones, así como la generalizabilidad de los hallazgos. Los sujetos a los que se les prescriba medicación para reducir los TG al momento de la aleatorización, incluyendo fibratos, estatinas, ácidos grasos omega-3 y/o ácido nicotínico serán elegibles para determinar los efectos de TLC-2716 cuando sea añadido a los estándar atención. Además, dado que la seguridad y la PK de TLC-2716 aún no se han explorado en el contexto de la insuficiencia hepática y/o renal, se han establecido criterios para excluir a los sujetos con insuficiencia renal ($eGFR < 60$ mL/min/1.73m²) o cirrosis subyacente basada en criterios clínicos y de laboratorio. Específicamente, la cirrosis será excluida basándose en hallazgos históricos de biopsias, historia clínica y el requisito de plaquetas normales ($\geq 150,000/\mu L$), y pruebas de función hepática, incluyendo INR, bilirrubina, y el Puntaje de Child-Turcotte-Pugh (≤ 6).

Los criterios de valoración primarios de este estudio son la seguridad y tolerabilidad de TLC-2716 y el cambio relativo (%) en los TG séricos en la Semana 4 en comparación con la Valoración Inicial/Día 1 en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA. Se espera que la mejora en los TG séricos reduzca la incidencia de pancreatitis y enfermedades cardiovasculares en pacientes con hipertrigliceridemia de moderada a severa. Entre los criterios de valoración exploratorios adicionales se incluyen los cambios entre la Valoración Inicial/Día 1 y la Semana 4 en el contenido de grasa hepática mediante MRI-PDF, un perfil lipídico completo (es decir, colesterol total, LDL-C, HDL-C y lipoproteínas mediante resonancia magnética nuclear [RMN]), biomarcadores del

Handwritten signatures and initials in blue ink on the right side of the page, including a large signature at the top, a smaller one below it, and several initials or marks further down.

metabolismo lipídico (es decir, ANGPTL3, ApoC3, apolipoproteína B [ApoB] séricos), fibrosis hepática (p. ej., prueba de fibrosis hepática mejorada [ELF]) y apoptosis (fragmentos de citoqueratina [CK]-18), y bioquímica hepática.

1.4. Fundamento para la selección de la dosis de TLC-2716

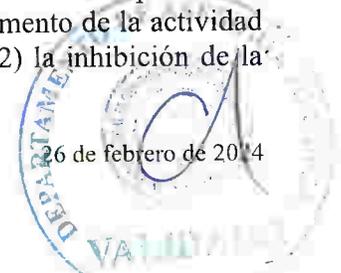
Las dosis de TLC-2716 seleccionadas para este estudio —6 y 12 mg una vez al día durante 4 semanas— están sustentadas en los efectos PK y PD observados con TLC-2716 en modelos preclínicos y la seguridad, tolerabilidad y efectos PK y PD de TLC-2716 observados en el primer estudio en humanos, Fase 1 2716-CL-101. Estas dosis se seleccionaron para proporcionar una exposición predominantemente hepática e intestinal, lo que es necesario para la eficacia y para minimizar el potencial de eventos adversos mediados por la exposición sistémica (p. ej., impacto en el transporte inverso del colesterol). Con base en los datos farmacológicos no clínicos, se espera que las dosis en este rango demuestren eficacia para la reducción de los TG y la mejora de la esteatosis hepática con base en la distribución hepática e intestinal preferencial de TLC-2716. Por ejemplo, en ratones DIO y en ratas ZDF alimentadas con HFD, una dosis diaria de TLC-2716 de 1 mg/kg administrada durante 2 a 3 semanas condujo a reducciones significativas de los TG hepáticos y de las concentraciones plasmáticas de TG y colesterol (ver el MI de TLC-2716 para más información). Sobre la base de la escala alométrica para ratones y ratas, esta dosis equivale a una dosis equivalente humana (DEH) de aproximadamente 6 a 11 mg por día en un ser humano de 70 kg. Los datos de PD de las cohortes MAD del estudio de Fase 1 2716-CL-101 respaldan estas observaciones. Específicamente, se observaron mejoras dependientes de la dosis en los parámetros lipídicos en los sujetos tratados con TLC-2716, incluyendo TG, colesterol total, LDL-C, partículas de LDL, partículas pequeñas de LDL y la relación TG/HDL-C. En comparación con los sujetos tratados con placebo, en quienes se observó un aumento mediano del 11% en TG en el Día 14 con respecto al pretratamiento en el Día 1, los TG disminuyeron en un mediano del 31% ($p=0.002$ vs placebo) y 40% ($p=0.01$ vs placebo) en los sujetos tratados con TLC-2716 6 mg y 12 mg, respectivamente (ver Sección 4.1.4 en el IB de TLC-2716). Para aumentar la probabilidad de detectar cambios clínicamente relevantes en los lípidos y la esteatosis hepática a lo largo de 4 semanas, se seleccionaron dosis de 6 mg y 12 mg para su evaluación en este estudio de Fase 2a. Por favor consulte el MI del TLC-2716 para detalles adicionales acerca de tolerabilidad, seguridad, PK y efectos PD del TLC-2716 en sujetos sanos de la Fase 1 del estudio 2716-CL-101.

1.5. Evaluación de riesgos y beneficios del estudio

Este estudio proporcionará información sobre la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 para el tratamiento de sujetos con hipertrigliceridemia de moderada a severa y EHGNA. Como posible tratamiento oral, una vez al día, que reduce los TG séricos y mejora la esteatosis hepática, TLC-2716 puede ser una opción terapéutica valiosa para pacientes con hipertrigliceridemia severa y EHNA, poblaciones crecientes de pacientes con riesgo de morbilidad significativa por pancreatitis, enfermedad cardiovascular y/o complicaciones de la hepatopatía progresiva.

Los beneficios potenciales del TLC-2716 para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y la EHNA incluyen mejoras en los TG séricos y la esteatosis hepática basadas en tres mecanismos primarios:

1) inhibición de la ANGPTL3 y la ApoC3 hepáticas que conducen a un aumento de la actividad de la LPL y la eliminación de lipoproteínas ricas en TG (p. ej., VLDL); 2) la inhibición de la



SREBP1c, que reduce la DNL, la esteatosis hepática y la síntesis y liberación de la VLDL por el hígado; y 3) la reducción de la absorción intestinal de ácidos grasos. Además, como se ha demostrado en modelos preclínicos y en los datos preliminares del estudio de Fase 1 2716-CL-101, se espera que el TLC-2716 reduzca el LDL-C sérico mediante: 1) la inhibición del IDOL y la CETP hepáticos que conduce a un aumento de la captación hepática de LDL por parte del receptor de LDL en los hepatocitos; 2) la reducción de la expresión hepática de HMGCR, la enzima limitadora de la velocidad de biosíntesis del colesterol; y 3) la reducción de la absorción de colesterol con base en la inhibición de la SOAT2 intestinal.

Hasta la fecha, 80 sujetos han recibido TLC-2716 en la Fase 1 del estudio 2716-CL-101 en dosis únicas de hasta 20 mg o dosis múltiples una vez al día de hasta 12 mg durante 14 días. En este estudio, los EAET fueron leves (Grado 1) sin tendencias específicas clínicamente relevantes en los EA atribuibles al tratamiento con TLC-2716 (para más detalles, ver el MI de TLC-2716). Aunque se observó un leve aumento de la ALT sérica en los sujetos tratados con TLC-2716 en los grupos de 6 mg y 12 mg diarios (ver Sección 1.2.5.1), ambos en estado posprandial, estos cambios fueron asintomáticos, de Grado 1 de severidad y no se asociaron a ninguna evidencia clínica o bioquímica de deterioro hepático funcional (p. ej., aumento de la bilirrubina o del Coeficiente Internacional Normalizado [INR]). Es importante destacar que estos cambios de ALT mejoraron a pesar de la continuación del tratamiento en todos los sujetos. Este fenómeno de elevación leve de la ALT se ha denominado "tolerancia al fármaco" o "adaptación clínica" y se observa con frecuencia con tratamientos que alteran el manejo de los lípidos por parte de los hepatocitos (p. ej., estatinas, ácido nicotínico, fibratos), antibióticos (p. ej., eritromicina, ketoconazol, isoniazida), antiepilépticos (p. ej., fenitoína, valproato) y otros (p. ej., amiodarona). Aunque los datos son contrarios a la hepatotoxicidad relacionada con TLC-2716, la bioquímica hepática se vigilará estrechamente durante este estudio, y las normas para la vigilancia de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos (DILI) y la interrupción del fármaco están bien definidas y se seguirán de cerca (ver Sección 7.7).

Existe un riesgo potencial para los participantes en el estudio de experimentar efectos secundarios no detectados previamente con una mayor duración de la dosis de TLC-2716 (es decir, más allá de 14 días como en el estudio de Fase 1 2716-CL-101). Sin embargo, los estudios toxicológicos de 4 semanas (realizados conforme a las Buenas Prácticas de Laboratorio) en ratón y mono cynomolgus apoyan amplios márgenes de seguridad para TLC-2716 en humanos a las dosis seleccionadas (para más detalles, consulte el MI de TLC-2716). Las estrategias para mitigar este riesgo incluyen una estrecha vigilancia de los parámetros de laboratorio y los EA en las visitas del estudio y, específicamente, los parámetros para la interrupción del fármaco del estudio debido a EA (ver Sección 3.4) y/o anomalías de laboratorio.

Los riesgos adicionales para los sujetos del estudio incluyen los atribuibles a la participación general en estudios, incluidos los riesgos asociados con las visitas frecuentes a la clínica y a las recolecciones de sangre de laboratorio, así como el dolor y las molestias asociadas a la flebotomía. Además, una pandemia de enfermedades infecciosas podría representar riesgos adicionales para la disponibilidad del fármaco del estudio, el calendario de visitas del estudio y el cumplimiento de las evaluaciones de laboratorio o de controles de seguridad especificados en el Protocolo. Consulte Anexo 2 para más detalles sobre el riesgo de pandemia y la estrategia de mitigación de riesgos.

Handwritten signatures and initials in blue ink on the right side of the page, including a large signature at the top, 'SL' in the middle, and 'JSA' and 'CMS' at the bottom.

En resumen, TLC-2716 tiene potencial para mejorar los lípidos séricos y la esteatosis hepática en pacientes con hipertrigliceridemia severa y EHNA. Con base en la experiencia preclínica y clínica disponible con TLC-2716, el perfil riesgo/beneficio es positivo y sustenta la evaluación de TLC-2716 en esta población de pacientes. Los datos de este estudio respaldarán la toma de decisiones sobre el futuro desarrollo clínico de TLC-2716 en pacientes con hipertrigliceridemia severa y EHNA.

1.6. Conformidad

Este estudio se llevará a cabo de conformidad con este Protocolo y de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que son coherentes con las BPC del ICH, COFEPRIS y los requisitos normativos aplicables.



Handwritten signatures in blue ink, including a large stylized signature at the top, a signature below it, a signature that looks like 'Z.', and another signature at the bottom right.

Handwritten initials 'e-ss' at the bottom right.

2. OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN

Objetivos primarios	Criterios de valoración primarios
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar el efecto de TLC-2716 sobre los TG en ayunas en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA. 	<ul style="list-style-type: none"> Variación relativa (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 con respecto al valor inicial.
Objetivos de seguridad	Criterios de valoración de seguridad
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar la seguridad y tolerabilidad de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA. 	<ul style="list-style-type: none"> Incidencia global de los EAET, incluidos los EAETS, los EAET que deriven en la interrupción del tratamiento y las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento, desde la valoración inicial hasta la Semana 4.
Objetivos exploratorios	Criterios de valoración exploratorios
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar los cambios en los lípidos en ayunas tras el tratamiento con TLC-2716 Evaluar los cambios en otros parámetros metabólicos, incluido el control glucémico. Evaluar los efectos PD del agonismo inverso LXR por TLC-2716, medidos por parámetros metabólicos que incluyen lípidos en ayunas y biomarcadores de la DNL. Evaluar los efectos hepáticos del agonista inverso de LXR por TLC-2716, medidos por los cambios en la esteatosis hepática mediante la MRI-PDFP y los biomarcadores de lesión hepática y fibrosis. Caracterizar la PK de TLC-2716, sus metabolitos y las relaciones dosis y/o exposición-respuesta para los marcadores de PD. 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios respecto a la valoración inicial en los lípidos en ayunas, incluidos TG, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Cambios desde la valoración inicial en los parámetros glucémicos, incluida la glucosa en ayunas, la insulina y la HbA1c. Cambios desde la valoración inicial en los biomarcadores de la DNL Cambios con respecto a los valores iniciales en la fracción de grasa hepática y en los biomarcadores de lesión hepática y fibrosis (p. ej., prueba ELF, fragmentos de CK-18). Parámetros PK de TLC-2716 y sus metabolitos: $AUC_{última}$, AUC_{inf} [dosis única], $\%AUC_{exp}$ [dosis única], CL/F [dosis única], AUC_{tau} [dosis múltiple], C_{tau} [dosis múltiple], CL_{ss}/F [dosis múltiple], y V_z/F, $C_{máx}$, $T_{máx}$, $C_{última}$, $T_{último}$, λ_z, CL/F, y $t_{1/2}$.

(Handwritten signatures and initials)

32

JSK

cras



3. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1. Resumen del diseño del estudio

Se trata de un estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con sobrepeso u obesidad con hipertrigliceridemia de moderada a severa y EHGNA, evaluados por los cambios en los TG séricos y otros parámetros lipídicos, la grasa hepática por MRI-PDF y marcadores exploratorios, incluyendo los biomarcadores del metabolismo lipídico, el control glucémico, así como la lesión y fibrosis hepáticas.

La participación en el estudio puede durar hasta 10 semanas aproximadamente, incluyendo un período de Selección de 4-semanas; un período de tratamiento de 4 semanas, durante el cual se administrarán los fármacos del estudio; y un período de seguimiento de 2-semanas. Los sujetos serán asignados a uno de tres grupos de tratamiento de igual tamaño (2 dosis de TLC-2716 y placebo). Para más información, consulte la Sección 5.1.1.

En Figura 1 se presenta un diagrama esquemático del estudio.

3.2. Tratamientos del estudio

Grupo de tratamiento A: 12 mg de TLC-2716 (2 cápsulas de 5 mg de TLC-2716 y 1 cápsula de 2 mg de TLC-2716), administrados en una sola dosis por vía oral, con el estómago vacío (n = 10 sujetos).

Grupo de tratamiento B: 12 mg de PTM de TLC-2716 (2 cápsulas de 5 mg de PTM de TLC-2716 y 1 cápsula de 2 mg de PTM de TLC-2716), administrados en una sola dosis por vía oral, con el estómago vacío (n = 5 sujetos).

Grupo de tratamiento C: 6 mg de TLC-2716 (3 cápsulas de 2 mg de TLC-2716), administrados en una sola dosis por vía oral, con el estómago vacío (n = 10 sujetos).

Grupo de tratamiento D: 6 mg de PTM de TLC-2716 (3 cápsulas de 2 mg de PTM de TLC-2716), administrados en una sola dosis por vía oral, con el estómago vacío (n = 5 sujetos).

3.3. Duración de la intervención

Los sujetos serán tratados durante un máximo de 28 días.

3.4. Criterios de interrupción

Los fármacos del estudio pueden interrumpirse en los siguientes casos:

- Cualquier EA de Grado 4 conforme los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), considerado potencialmente mortal y relacionado con los fármacos del estudio a criterio del investigador.
- Enfermedad intercurrente que, a criterio del investigador, afectaría a las evaluaciones del estado clínico en un grado significativo. Tras la resolución de la enfermedad intercurrente, el sujeto



Handwritten signatures in blue ink, including a large stylized signature at the top, a signature below it, and another signature further down.

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

puede reanudar la administración del fármaco del estudio a criterio del investigador (Sección 3.4.1).

- Toxicidad inaceptable o toxicidad que, a criterio del investigador, comprometa la capacidad de continuar con los procedimientos específicos del estudio o que se considere que no es lo mejor para el sujeto.
- Sujeto solicita la interrupción por cualquier motivo.
- Incumplimiento del sujeto
- Embarazo durante el estudio (consulte Anexo3)
- A criterio del Patrocinador
- Interrupción del estudio a petición del Patrocinador, una agencia reguladora, un comité de revisión institucional (IRB) o un comité de ética independiente (CEI).

3.4.1. Interrupción del fármaco del estudio

Si se interrumpe o se retira la dosificación de los fármacos del estudio, se debe hacer todo lo posible por retener al sujeto en el estudio para realizar los procedimientos necesarios relacionados con el estudio. Si se han interrumpido los fármacos del estudio debido a una enfermedad intercurrente, que se ha resuelto posteriormente, la reanudación de los fármacos del estudio queda a criterio del investigador; sin embargo, se recomienda consultar con el Monitor Médico de OrsoBio (o la persona designada).

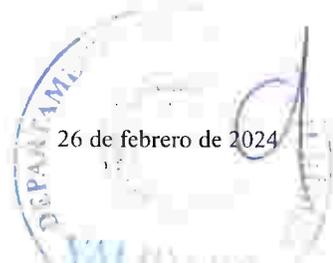
3.4.2. Pérdida en el seguimiento

En caso de que el sujeto no asista a la visita programada como lo especifica el protocolo y/o no respondan el sitio deberá realizar al menos 3 intentos mediante una combinación de llamadas telefónicas, correos electrónicos o correo postal para contactar al sujeto. El sitio debe documentar todos los intentos de contacto con el sujeto en el expediente del sujeto. Si el sujeto no responde dentro de las 2 semanas posteriores al tercer contacto, se considerará que el sujeto se perdió en el seguimiento y no se requerirá contacto adicional.

3.5. Definiciones de "tiempo" para el criterio de valoración primario y el fin de estudio

3.5.1. Criterio de valoración primario

La fecha de la última visita del sujeto para el criterio de valoración primario es la fecha de la última visita para realizar evaluaciones de análisis primario.



CAS

Handwritten signatures in blue ink, including a large signature at the top and several smaller ones below it.

3.5.2. Fin de estudio

El fin del estudio se define como el momento en que el último sujeto enrolado ha completado la última visita del estudio (incluida la visita de seguimiento-) o si se considera perdido en el seguimiento.

3.6. Cuidados posteriores al estudio

El cuidado a largo plazo de los sujetos tras el estudio seguirá siendo responsabilidad de su médico tratante.

3.7. Datos fuente

Los datos fuente para este estudio se obtendrán de, más no limitado a, los documentos fuente originales, incluyendo los registros hospitalarios y/o clínicos (p. ej., registros médicos electrónico, historial clínico, informes de imagenología), registros de dispensación farmacéutica y datos del laboratorio central y de laboratorios especializados.

[Handwritten signatures in blue ink]



CAS

4. POBLACIÓN DE SUJETOS

4.1. Número de sujetos y selección

En este estudio se enrolarán aproximadamente 30 sujetos con sobrepeso u obesidad y con hipertrigliceridemia de moderada a severa y EHGNA.

4.1.1. Reemplazo de sujetos

Los sujetos aleatorizados, pero que interrumpan definitivamente el estudio antes de iniciar el tratamiento con el fármaco podrán ser sustituidos.

El proceso de sustitución de sujetos es el siguiente:

- La decisión de sustituir a un sujeto será tomada por el Investigador (o la persona designada) con base en los criterios anteriores y tras consultarlo con el Monitor Médico de OrsoBio (o la persona designada).
- El sujeto sustituto debe completar los mismos procedimientos de Selección y cumplir con los criterios de elegibilidad descritos en la Sección 4.2 y en la Sección 4.3.
- Al sujeto sustituto se le asignará un ID único de Selección y, si se considera elegible, un ID único de aleatorización, y se le asignará de forma cegada al mismo grupo de tratamiento que al sujeto original sustituido.
- La(s) razón(es) para la sustitución del sujeto se documentará(n) en el CRF del sujeto.

El enfoque para el análisis de los datos de los sujetos sustitutos será el siguiente:

- Los datos de seguridad de todos los sujetos que hayan sido sustituidos, y que hayan sido recolectados hasta el momento de la sustitución, se incluirán en los resúmenes de seguridad.
- Los datos de eficacia de los sujetos sustituidos se incluirán en los análisis de intención de tratar (ITT), siguiendo el principio de que los sujetos deben analizarse en el grupo al que fueron asignados aleatoriamente. El impacto de la sustitución de sujetos en estos análisis se explorará mediante análisis de sensibilidad que excluyan a estos sujetos, y se describirá en el informe final del estudio.
- En los casos en que se sustituya un número significativo de sujetos, podrán realizarse análisis de subgrupos para evaluar el impacto de la sustitución en características demográficas o clínicas específicas.

En el Plan de Análisis Estadístico (PAE) se proporcionarán detalles adicionales sobre el tratamiento de los datos de los sujetos sustituidos.

4.2. Criterios de inclusión

Los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión que a continuación se enuncian para participar en el estudio:



CMAS

1. Capacidad para comprender y firmar un ICF por escrito, que debe obtenerse antes de iniciar los procedimientos del estudio.
2. Hombre o mujer entre 18 y 70 años, inclusive, en el momento de la Selección
3. $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$ en el momento de la Selección
4. TG en ayunas $\geq 350 \text{ mg/dL}$, con base en la media de dos evaluaciones dentro del periodo de Selección, separadas por ≥ 72 horas. Entre los 30 sujetos con TG en ayunas $\geq 350 \text{ mg/dL}$ que serán enrolados en el estudio, se incluirá un máximo de aproximadamente 12 sujetos con un ayuno $< 500 \text{ mg/dL}$ (por ejemplo, de 350 a 499 mg/dL). Los sujetos restantes (hasta aproximadamente 18 sujetos) deben tener triglicéridos en ayunas $\geq 500 \text{ mg/dL}$
5. Sujetos sin diabetes o diabéticos con $HbA1c < 9.5\%$ al momento de la Selección.
6. Los siguientes parámetros de laboratorio en la Selección:
 - a. $TFGe \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, según la estimación de la ecuación de creatinina CKD-EPI.
 - b. $ALT < 3 \times ULN$
 - c. $AST < 3 \times ULN$
 - d. $INR \leq 1.2$
 - e. Bilirrubina total $< 1.2 \times ULN$
 - f. Recuento de plaquetas $\geq 150,000/\mu\text{L}$
7. Un diagnóstico clínico de EHGNA/EHNA dentro de los últimos 5 años antes de la Selección basado en imágenes hepáticas histórica (p. ej., ecografía, IRM, TC o PAC mediante elastografía transitoria controlada por vibración $\geq 250 \text{ dB/m}$), y sin pérdida de peso documentada $> 5\%$ entre la fecha de la imagen hepática histórica y la evaluación,
O
Una biopsia hepática histórica realizada dentro de los últimos 5 años antes de la selección congruente para EHGNA/EHNA sin cirrosis y sin pérdida de peso documentada $> 5\%$ entre la fecha de la biopsia hepática histórica y la Selección.
8. Sujetos normotensos o sujetos sin hipertensión no controlada, definida como presión arterial sistólica $> 155 \text{ mmHg}$ y/o presión arterial diastólica $> 90 \text{ mmHg}$ al momento de la Selección.
9. Un ECG de 12 derivaciones al momento de la Selección que sea normal o con anomalías que el investigador no considere clínicamente significativas.
10. Las mujeres en edad fértil (según se define en Anexo3) deben tener una prueba de embarazo en suero negativa en la Selección y una prueba de embarazo en orina negativa el Día 1 antes de la administración de la primera dosis del fármaco del estudio.
11. Los hombres y mujeres en edad fértil que mantengan relaciones heterosexuales deben comprometerse a utilizar los métodos anticonceptivos especificados en el Protocolo (según se definen en Anexo3).



12. Los sujetos varones deben abstenerse de donar esperma desde la aleatorización, durante todo el periodo del estudio y al menos 90 días posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio
13. Las mujeres deben abstenerse de donar óvulos y de la fecundación in vitro durante al menos 90 días posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio.
14. Dispuesto y capaz de cumplir todos los requisitos del estudio

4.3. Criterios de exclusión

Los sujetos no deben cumplir ninguno de los criterios de exclusión que a continuación se enuncian para participar en el estudio:

1. HbA1c \geq 9.5 % en la Selección
2. Pérdida de peso $>$ 5 % durante los 90 días previos a la Selección.
3. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Las mujeres en periodo de lactancia deben acordar interrumpir la lactancia antes de la administración del fármaco del estudio el Día 1.
4. Hombres que beban habitualmente más de 21 unidades de alcohol a la semana o mujeres que beban habitualmente más de 14 unidades de alcohol a la semana (una unidad equivale a 360 ml/12 oz de cerveza, 120 ml/4 oz de vino o 30 ml/1 oz de destilados); o abuso actual de alcohol que el investigador considere que pudiera interferir con el cumplimiento o la seguridad del sujeto.
5. Prueba positiva de drogas de abuso en la Selección, o abuso actual de sustancias que el investigador considere que pudieran interferir con el cumplimiento o la seguridad del sujeto. Los sujetos con un resultado positivo en la prueba de detección de drogas derivada de la prescripción de medicamentos opiáceos son elegibles, si la prescripción y el diagnóstico son revisados y aprobados por el investigador.
6. Una prueba positiva de anticuerpos del VIH-1, VHB HBsAg, o evidencia de infección crónica por VHC (anticuerpos del VHC y ARN del VHC positivos).
7. Antecedentes médicos de hepatopatía distinta de EHGNA/EHNA, incluidos, entre otros, enfermedad hepática alcohólica, trastornos autoinmunes (p. ej., colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune), hepatotoxicidad inducida por fármacos, enfermedad de Wilson, sobrecarga de hierro clínicamente significativa o deficiencia de alfa-1-antitripsina.
8. Cualquier antecedente de cirrosis o hepatopatía descompensada, incluyendo ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia por varices o Calificación Child-Pugh-Turcotte $>$ 6 en la Selección.
9. Enfermedad cardiovascular inestable definida por cualquiera de los siguientes factores:
 - a. Angina inestable en los 6 meses previos a la Selección.
 - b. Infarto de miocardio, cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria en los 6 meses previos a la Selección.



- c. Accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos a la Selección.
 - d. Valvulopatía obstructiva o miocardiopatía hipertrófica
 - e. Insuficiencia cardíaca congestiva (clase ≥ 2 según la New York Heart Association).
 - f. Desfibrilador o marcapasos implantado
 - g. Hipertensión descontrolada, definida como presión sanguínea sistólica >155 mmHg y/o presión sanguínea diastólica > 90 mmHg al momento de la Selección.
10. Antecedentes de resección intestinal o afección malabsortiva que pueda limitar la absorción del fármaco del estudio. La apendicectomía y la colecistectomía no son excluyentes.
 11. Presencia de úlcera péptica severa, enfermedad por reflujo gastroesofágico u otras afecciones hipersecretoras de ácido gástrico en el momento de la Selección, a criterio del investigador.
 12. Cualquier intervención quirúrgica programada durante el periodo del ensayo, excluyendo las intervenciones quirúrgicas menores realizadas con anestesia local, a criterio del investigador.
 13. Antecedentes de neoplasia maligna en los 5 años previos a la Selección, excepto carcinoma in situ de cuello uterino tratado adecuadamente, y/o cáncer de células escamosas, u otro cáncer de piel no melanoma localizado.
 14. Antecedentes de alergia significativa a medicamentos, como anafilaxia o sensibilidad significativa a medicamentos, a criterio del investigador.
 15. Hipersensibilidad conocida al fármaco del estudio, a sus metabolitos o a los excipientes de la formulación (ver Sección 5.2).
 16. Presencia de cualquier condición médica que pudiera, a criterio del investigador, comprometer la capacidad del sujeto para participar en el estudio, incluyendo historial de abuso de sustancias o trastorno psiquiátrico, incluyendo cualquier sujeto que haya sido ingresado en un hospital psiquiátrico o haya tenido una visita a urgencias en los 2 años previos a la Selección.
 17. Cualquier anomalía de laboratorio que, a criterio del investigador, pudiera afectar negativamente la seguridad del sujeto o impedir la evaluación de los resultados del estudio.
 18. Medicamentos o tratamientos prescritos o de venta libre para la pérdida de peso, en los 90 días previos a la Selección
 19. Uso de cualquier medicamento concomitante prohibido según se describe en la Sección 5.4, en el periodo de Selección, o en los 28 días o 5 semividas, lo que sea más largo, previos a la administración de la dosis del fármaco del estudio. Los sujetos a los que se les prescriba medicación para la diabetes o para reducir los TG (p. ej., estatinas, fibratos, ácidos grasos omega-3 y/o ácido nicotínico) deben estar tomando una dosis estable, a criterio del investigador, durante al menos 3 meses antes de la Selección.
 20. Haber recibido de cualquier compuesto en investigación en un plazo de 28 días o 5 semividas, lo que sea más largo, antes de la administración de la dosis del fármaco del estudio.
 21. Participación simultánea en otro estudio clínico terapéutico.



0.155

22. Contraindicaciones o imposibilidad para realizar la IRM (p. ej., presencia de marcapasos permanentes, dispositivos cardíacos implantados, claustrofobia, restricciones de peso, etc.)
23. No disponible para evaluación de seguimiento o preocupación de la capacidad del sujeto para cumplir con los procedimientos del protocolo.
24. Haber recibido la vacuna para COVID-19 o cualquier otra vacuna viva en los 14 días previos a la administración prevista de la dosis del fármaco del estudio.

[Handwritten signatures and initials in blue ink]



CMAS

5. INTERVENCIONES DEL ESTUDIO Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

5.1. Aleatorización, cegamiento y acceso al código de tratamiento

5.1.1. Aleatorización

Tras la finalización de las evaluaciones de Selección, los sujetos que cumplan los criterios de inclusión del estudio serán asignados aleatoriamente en una proporción 2:2:1:1 a TLC-2716 de 6 mg, TLC-2716 de 12 mg, placebo de TLC-2716 de 6 mg o placebo de TLC-2716 de 12 mg.

5.1.2. Cegamiento

Los sujetos y todo el personal directamente implicado en la ejecución del mismo estarán ciegos a la asignación del tratamiento. El personal especificado podrá romper el ciego en función de su rol en el estudio. Los fármacos del estudio serán dispensados por el farmacéutico del centro, o la persona designada, de forma ciega para los sujetos. Las personas vinculadas a los proveedores de Bioanalítica y Gestión De Datos Clínicos del Patrocinador que reciban y/o gestionen los datos de PK permanecerán sin cegamiento. Cualquier persona del patrocinador o del proveedor responsable de la detección de señales de seguridad y/o de la notificación de la seguridad puede estar sin cegamiento a los datos de casos individuales y/o a los resúmenes a nivel de grupo. El personal regulador del Patrocinador, o externo, también puede estar sin cegamiento con el fin de apoyar las actividades de Aseguramiento de Calidad y/o las inspecciones de la agencia reguladora, según sea necesario.

Si el personal del Patrocinador recibe, de manera incorrecta, información no cegada en algún momento, mantendrá la confidencialidad de la misma y no la comunicará al personal cegado ni a los sujetos, tal como se especifica en los procedimientos operativos estándar (SOP) del Patrocinador.

5.1.3. Procedimientos para romper el ciego en los códigos de tratamiento

En caso de una emergencia médica en la que se requiera romper el ciego para proporcionar atención médica al sujeto, el investigador puede obtener la asignación del tratamiento del sujeto directamente del farmacéutico del centro, o designado, al que corresponda el sujeto. El cegamiento del tratamiento del estudio es crítico para la integridad de este estudio y, por lo tanto, las asignaciones de tratamiento deben permanecer cegadas a menos que ese conocimiento sea necesario para determinar la atención médica del sujeto. Antes de romper el ciego, el Patrocinador recomienda, pero no exige, que el investigador se ponga en contacto con el Monitor Médico de OrsoBio (o la persona designada). El fundamento para el rompimiento del ciego debe explicarse claramente en los documentos fuente, junto con la fecha en que se obtuvo la asignación del tratamiento. Se le pide al investigador que se ponga inmediatamente en contacto con el Monitor Médico de OrsoBio (o la persona designada) en cualquier caso de rompimiento del ciego del tratamiento.



5.2. Descripción y manejo de TLC-2716

TLC-2716 cumple con todos los procesos y controles de manufactura, producción y almacenamiento; así como con las Buenas Prácticas de Manufactura de conformidad con el marco normativo vigente.

5.2.1. Formulación

Las cápsulas de TLC-2716 están disponibles en concentraciones de 0.5 mg, 2 mg y 5 mg (como equivalente de forma libre). Las cápsulas son opacas, con una cubierta dura de hipromelosa, y están disponibles en blanco (0.5 mg), amarillo intenso (2 mg) y naranja sueco (5 mg). Además del principio activo, cada cápsula contiene los siguientes excipientes, incluyendo: lactosa, celulosa microcristalina, manitol y HPMC E5.

Las cápsulas de PTM de TLC-2716 son idénticas en peso, forma, color y aspecto a las concentraciones correspondientes de cápsulas activas de TLC-2716.

5.2.2. Envasado y etiquetado

Las cápsulas de TLC-2716 se envasan en frascos blancos de polietileno de alta densidad con desecante de gel de sílice y material de empaque de poliéster. Cada frasco contiene 30 cápsulas y está tapado con un tapón de rosca de polipropileno a prueba de niños que contiene desecante y está provisto de un revestimiento de aluminio sellado por inducción. Los fármacos del estudio que se distribuyan a los centros del estudio de los países participantes deberán estar etiquetados para cumplir con los requisitos aplicables de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura de la Unión Europea (UE) – Anexo 13 (Producto Medicinal en Investigación), la COFEPRIS y/u otras regulaciones locales, según corresponda.

5.2.3. Almacenamiento y manipulación

Hasta que se dispensen las cápsulas de los fármacos del estudio a los sujetos, todos los frascos de los fármacos del estudio deben almacenarse en un área cerrada bajo llave, bajo condiciones de refrigeración (2-8 °C) y accesible solo al personal autorizado del centro. Las condiciones de almacenamiento se especifican en la etiqueta. Una vez dispensado el fármaco del estudio a los sujetos, los fármacos del estudio deben almacenarse a temperatura ambiente (no superior a 30 °C/86 °F), protegidos de la luz y la humedad. El fármaco del estudio nunca debe almacenarse bajo condiciones de congelación. Para garantizar la estabilidad y la correcta identificación, los fármacos no deben almacenarse en un envase distinto del envase en el que fueron suministrados. Para una correcta manipulación, preparación y eliminación deben considerarse el uso de medidas que minimicen el contacto del fármaco con el cuerpo. Deben tomarse las precauciones adecuadas para evitar el contacto directo con los ojos o la exposición por inhalación al manipular las cápsulas TLC-2716 y las cápsulas de PTM de TLC-2716.



[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

5.3. Dosificación y administración de TLC-2716

Grupo A: 12 mg de TLC-2716 (2 cápsulas de 5 mg de TLC-2716 y 1 cápsula de 2 mg de TLC-2716), administrados en una sola dosis por vía oral una vez al día, con el estómago vacío.

Grupo B: 12 mg de PTM de TLC-2716 (2 cápsulas de 5 mg de PTM de TLC-2716 y 1 cápsula de 2 mg de PTM de TLC-2716), administrados en una sola dosis por vía oral una vez al día, con el estómago vacío.

Grupo C: 6 mg de TLC-2716 (3 cápsulas de 2 mg de TLC-2716), administrados en una sola dosis por vía oral una vez al día, con el estómago vacío.

Grupo D: 6 mg de PTM de TLC-2716 (3 cápsulas de 2 mg de PTM de TLC-2716), administrados en una sola dosis por vía oral una vez al día, con el estómago vacío.

Los tratamientos del estudio se administrarán in situ en ayunas, lo que se define como un mínimo de 8 horas sin ingerir alimentos ni bebidas, excepto agua, durante las visitas de Valoración Inicial/Día 1, Semana 2 y Semana 4. Los sujetos deben permanecer en ayunas durante al menos 2 horas tras la administración del fármaco del estudio. Fuera de las visitas del estudio, el fármaco del estudio debe autoadministrarse con el estómago vacío (con al menos 2 horas sin comer ni beber nada, excepto agua si es necesario, antes y después de la administración de la dosis del fármaco del estudio).

5.4. Medicamentos previos y concomitantes

Todos los medicamentos tomados desde 28 días previos al inicio del periodo de Selección hasta la visita de seguimiento deben registrarse en los documentos fuente y en el eCRF. En cada visita del estudio, el centro registrará todos los medicamentos tomados por el sujeto desde la última visita o durante la visita (según corresponda). Los medicamentos concomitantes incluyen medicamentos con y sin receta, terapias, suplementos dietéticos y minerales. Se prefiere que cualquier medicación previa se continúe sin variación de dosis o régimen a lo largo del estudio, en la medida de lo posible.

Los tratamientos concomitantes tomados para el tratamiento de afecciones preexistentes pueden continuarse durante el estudio, siempre que se ajusten a los criterios de inclusión y exclusión (ver Secciones 4.2 y 4.3, respectivamente), y los lineamientos relativos a los medicamentos prohibidos o que deben utilizarse con precaución (ver Sección 5.4.2). Los sujetos a los que se les prescriba medicación para la diabetes o para reducir los TG (p. ej., estatinas, fibratos, ácidos grasos omega-3 y/o ácido nicotínico) deben estar tomando una dosis estable, a criterio del investigador, durante al menos 3 meses antes de la Selección. Una lista representativa de los medicamentos previos y concomitantes permitidos está muestra en Tabla 2.

5.4.1. Medicamentos previos y concomitantes permitidos

Vacunas:



[Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'C', 'P', '3li', 'BR', and 'CNS']

Si es posible, la vacunación contra el SARS-CoV-2 debe completarse antes de la Selección. Los investigadores deben notificar con antelación al Monitor Médico de OrsoBio (o persona designada) si/cuando un sujeto vaya a recibir una vacuna contra el SARS-CoV-2 después de la firma del consentimiento informado y en cualquier momento durante la participación del sujeto en el estudio. No existen datos de seguridad relativos a la administración concomitante de vacunas contra el SARS-CoV-2 y TLC-2716. Se permite que los sujetos reciban la vacuna contra el SARS-CoV-2 (previa notificación al Monitor Médico de OrsoBio [o persona designada] en la medida de lo posible, siempre que no sean vacunas vivas o atenuadas), y las visitas del estudio deben continuar según lo previsto si la vacunación se produce mientras el sujeto participa en el estudio. Los investigadores deben seguir los lineamientos locales para la administración concomitante de vacunas contra el SARS-CoV-2 con el fármaco o fármacos del estudio.

Tabla 2. Medicamentos previos y concomitantes permitidos

Clase de medicamento	Medicamentos permitidos ^a
Inhibidores de la ECA	Benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramipril,
Inhibidores de la angiotensina II	Azilasartán, eprosartán
Antibióticos	Amoxicilina, cefalexina, clindamicina, doxiciclina, levofloxacino, sulfametoxazol, trimetoprima
Antifúngicos	Clotrimazol, miconazol
BRA	Candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán
α -Bloqueadores	Doxazosina
Agonistas de los receptores benzodiazepina	Zaleplon, zolpidem
Benzodiazepinas	Clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, estazolam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, quazepam, temazepam
β -Bloqueadores	Atenolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol
Glucósidos cardíacos	Digoxina
Fibratos	Fenofibrato, ácido fenofibrico
Diuréticos de asa	Bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida
AINE	Etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketorolaco, ketoprofeno, meloxicam, ácido mefenámico, naproxeno, piroxicam, sulindaco, tolmetina
IRSN	Desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran, milnacipran, venlafaxina
ISRS	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina



Clase de medicamento	Medicamentos permitidos ^a
Estatinas	Atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina
Tiazolidinedionas	Pioglitazona, rosiglitazona
Diuréticos tiazídicos	Clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina
Otros	Alopurinol, gabapentina, levotiroxina, niacina, ácidos grasos omega-3

a A criterio del investigador, la dosis debe ser estable antes del enrolamiento.

5.4.2. Medicamentos previos y concomitantes que están prohibidos o deben utilizarse con precaución

Los medicamentos y agentes enumerados en Tabla 3 deben utilizarse con precaución o están prohibidos durante el periodo de Selección y durante un mínimo de 28 días o 5 semividas del fármaco (lo que sea más largo) antes de la visita de Valoración Inicial/Día 1 hasta la visita de seguimiento.

En caso de que los sujetos necesiten iniciar un tratamiento con algún medicamento concomitante prohibido, se debe consultar al Monitor Médico (o a la persona designada) y se debe obtener su aprobación antes de iniciar el nuevo medicamento. En los casos en que un medicamento prohibido se inicie antes de considerarlo con el Monitor Médico (o persona designada), el investigador deberá notificar al Patrocinador tan pronto como tenga conocimiento del uso del medicamento prohibido.

5.4.3. Medicamentos que pueden resultar en una interacción medicamentosa farmacocinética con el TLC-2716

Se desaprueba cualquier medicamento administrado por vía oral con un índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina, litio, aminofilina y antiepilépticos).

Con base en el actual potencial de interacción farmacológica *in vitro* e *in vivo* del TLC-2716 y sus metabolitos conocidos (TLC-6665 y TLC-7255), el TLC-2716 se considera un sustrato del CYP3A, P-gp y OATP, y un inhibidor potencial del CYP3A intestinal y del transportador de eflujo intestinal BCRP. Con base en el potencial de DDI mediado a través de estas enzimas y transportadores, se justifica la siguiente guía mecanística para medicamentos concomitantes (ver Tabla 3 para una lista representativa de estos medicamentos):

- No están permitidos los inhibidores moderados y fuertes de CYP3A con el TLC-2716.
- No están permitidos los inhibidores de P-gp, BCRP u OATP1B1/3 con el TLC-2716.



CRS

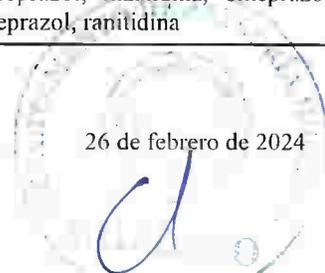
- No están permitidos los sustratos sensibles de CYP3A o BCRP intestinales con el TLC-2716.

Tabla 3 proporciona una lista representativa (pero no exhaustiva) de medicamentos concomitantes comunes que, en caso de ser necesarios, deben utilizarse con precaución desde el enrolamiento en el estudio hasta el período de seguimiento, o que no están permitidos desde 28 días o 5 semividas (lo que sea más largo) del medicamento concomitante antes de la administración de la primera dosis del fármaco del estudio hasta el período de seguimiento.

Tabla 3. Ejemplos de medicamentos concomitantes prohibidos (o utilizados con precaución) debido al potencial de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con el TLC-2716^a

Clase medicamento	de	Medicamentos que deben utilizarse con precaución ^b	Medicamentos prohibidos
Antibióticos	-	-	Azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina
Antiepilépticos	-	-	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
Antifúngicos	-	-	Fluconazol, isavuconazol, itraconazol, ketoconazol, oteseconazol, posaconazol, voriconazol
Antimicobacterianos	-	-	Rifapentina, rifabutina, rifampicina
BRA	-	-	Telmisartán
α -Bloqueadores	-	-	Prazosina
Benzodiazepinas	-	Alprazolam, diazepam,	Midazolam, triazolam
Secuestrantes del ácido biliar	del	Colestiramina, colestevlam, colestipol (al menos 4 horas antes o 4 horas después de TLC-2716)	-
β -Bloqueadores	-	-	Carvedilol
Bloqueadores de los canales de calcio	-	-	Amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nislodipino, verapamilo
Inhibidores de la absorción del colesterol	del	-	Ezetimibas
Fibratos	-	-	Gemfibrozilo
Agentes reductores de la acidez gástrica	-	-	Cimetidina, dexlansoprazol, esomeprazol, famotidina, lansoprazol, nizatidina, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ranitidina

(Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large '3L' and 'C' and 'AS')



(Handwritten initials 'CAS')

Clase de medicamento	Medicamentos que deben utilizarse con precaución ^b	Medicamentos prohibidos
Suplementos herbales/naturales	-	Equinácea, cardo mariano (es decir, silimarina), hierba de San Juan
AINE	-	Diclofenaco
Inhibidores de la recaptación de antagonistas de la serotonina-2	-	Nefazodona, trazodona
ISRS	-	Paroxetina
Estatinas	Simvastatina	Rosuvastatina
Vasodilatadores	Riociguat	-

- a Esta tabla representa ejemplos de los medicamentos concomitantes más comunes y no pretende ser exhaustiva. Si el investigador no está seguro de si un medicamento está permitido conforme al Protocolo, deberá consultar con el Monitor Médico de OrsoBio (o persona designada).
- b Consulte el prospecto del medicamento concomitante para obtener orientación sobre las precauciones de uso como consecuencia de posibles interacciones farmacológicas.

5.5. Contabilidad del fármaco del estudio

El investigador, o la persona que este designe, es responsable de garantizar la adecuada contabilidad de todos los frascos/cápsulas de los fármacos del estudio utilizados y no utilizados. Esto incluye el acuse de recibo de cada envío del fármaco del estudio, los registros de dispensación del sujeto y el producto del estudio devuelto o destruido. Todos los frascos/contenedores de dispensación/cápsulas de los fármacos del estudio utilizados y no utilizados que hayan sido dispensados a los sujetos deben devolverse al centro.

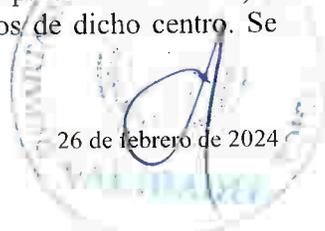
Cada centro de investigación debe mantener registros de rendición de cuentas que contengan:

- Fecha de recibo, cantidad y condición del fármaco del estudio recibido.
- Fecha, número de sujeto y número de frasco o contenedor de dispensación del fármaco del estudio dispensado.
- Fecha, cantidad de fármaco del estudio utilizado y no utilizado que haya sido devuelto, junto con las iniciales de la persona que registra la información.

5.5.1. Devolución o desecho de fármacos del estudio

OrsoBio recomienda que se destruyan en el centro los fármacos del estudio utilizados y no utilizados que hayan sido dispensados previamente a los sujetos, incluidos los frascos o kits de dispensación. Si, a criterio de OrsoBio, el centro cuenta con un SOP adecuado para la destrucción de fármacos y con la aprobación por escrito de OrsoBio, el centro podrá destruir cualquier fármaco del estudio dispensado previamente a los sujetos, ya sea utilizado (vacío o parcialmente vacío) o no utilizado, de acuerdo con los documentos de procedimiento aprobados de dicho centro. Se

[Handwritten signatures and initials in blue ink]



[Handwritten initials 'CRAS' in blue ink]

obtendrá una copia del documento de procedimiento aprobado del centro para el archivo maestro del ensayo del estudio. Si el fármaco del estudio se destruye en el centro, el investigador deberá mantener registros precisos de todos los fármacos del estudio destruidos. Los registros deben mostrar la identificación y la cantidad de cada unidad destruida, el método de destrucción y la persona que desechó los fármacos del estudio. Una vez finalizado el estudio, deben archivar en el centro copias de los registros de contabilidad del fármaco del estudio. Se le proporcionará otra copia a OrsoBio.

Si el centro no dispone de SOP apropiados para la destrucción de los fármacos del estudio, los fármacos del estudio utilizados y no utilizados, que previamente hayan sido dispensados a los sujetos, deben enviarse al centro de eliminación designado para su destrucción. El monitor del estudio le dará instrucciones para la devolución. El monitor del estudio revisará los suministros de los fármacos del estudio y los registros asociados en intervalos periódicos.

La devolución o destrucción de cualquier fármaco del estudio no utilizado y no dispensado debe confirmarse con OrsoBio al final del estudio.

(Handwritten signatures and initials)
T
Li
S
SK
CNS



6. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Los procedimientos del estudio que se llevarán a cabo para cada sujeto seleccionado o enrolado en el estudio se presentan en forma de tabla en la tabla de Procedimientos del estudio (Tabla 1) y se describen en las siguientes secciones.

El investigador debe documentar cualquier desviación de los procedimientos del Protocolo y notificarlo a OrsoBio o a la organización de investigación contratada.

6.1. Consentimiento informado

Se debe obtener el consentimiento informado por escrito de cada sujeto antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Para más información sobre el consentimiento informado, ver la Sección 9.1.4.

6.2. Selección, enrolamiento de los sujetos y asignación del tratamiento

Los sujetos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión regresarán a la clínica en los 28 días posteriores a la Visita de Selección para la administración de la dosis del fármaco del estudio en la visita de Valoración Inicial/Día 1. El periodo de Selección puede ampliarse bajo circunstancias especiales con la aprobación por escrito del Monitor Médico o la persona designada. Es responsabilidad del investigador asegurarse de que los sujetos sean elegibles para participar en el estudio antes del enrolamiento y durante todo el estudio. A los sujetos se les asignará un número de Selección al momento de firmar el consentimiento informado. Una vez que se le ha asignado un número de Selección a un sujeto, no será reasignado a otro. Si es necesario, se pueden enrolar sujetos como reemplazo (para compensar los abandonos anticipados) después de la revisión y aprobación por parte del Patrocinador. Se le asignará un nuevo número de Selección único al sujeto reemplazante.

Se utilizará un programa de aleatorización central para asignar los tratamientos. El personal del centro de investigación obtendrá el número de aleatorización del sujeto y la asignación del fármaco del estudio a partir del programa de aleatorización central. Los fármacos del estudio serán dispensados a los sujetos por el farmacéutico del centro, o la persona designada, según corresponda.

El ingreso a la Selección no garantiza el enrolamiento en el estudio. Para gestionar el enrolamiento total en el estudio, OrsoBio, a su entera discreción, puede suspender la Selección y/o el enrolamiento en cualquier centro o en todos los centros del estudio en cualquier momento.

Los análisis de Selección individuales pueden repetirse una vez en los 28 días previos a la administración de los fármacos del estudio para descartar errores de laboratorio, o a criterio del investigador. Los sujetos que no cumplan con los criterios de elegibilidad para ingresar al estudio dentro del periodo de Selección de 28 días ("fallas de selección") podrán ser sometidos a un nuevo proceso de selección. Debe obtenerse la aprobación por escrito del Monitor Médico de OrsoBio (o la persona designada) antes de realizar un nuevo proceso de selección, en cuyo caso, la persona

debe repetir el proceso de consentimiento informado y todos los procedimientos de Selección necesarios, con un nuevo número de Selección que le será asignado.

6.3. Instrucciones para los procedimientos del estudio

6.3.1. Eventos adversos

Desde el momento en el que se obtiene el consentimiento informado hasta la primera administración de los fármacos del estudio, se deben registrar en el formulario electrónico de reporte de caso de EA (eCRF) todos los eventos adversos serios (EAS), así como cualquier EA relacionado con los procedimientos requeridos por el Protocolo-. Todos los demás episodios médicos adversos observados durante el periodo de Selección, incluyendo la exacerbación o los cambios en el historial clínico, se considerarán historial clínico. Después de la administración del fármaco del estudio, se deben informar todos los EA y EAS. Para más información, consulte la sección 7.

6.3.2. Medicamentos concomitantes

En cada visita del estudio, el centro registrará todos los medicamentos tomados por el sujeto desde la última visita o durante la visita (según corresponda). Los medicamentos concomitantes incluyen medicamentos con y sin receta, terapias, suplementos dietéticos y minerales.

Si durante el estudio deben administrarse tratamientos no prohibidos, el investigador deberá evaluar cuidadosamente el riesgo/beneficio para el sujeto, teniendo en cuenta el momento de la introducción de los nuevos medicamentos con respecto a la administración del fármaco del estudio. Se anima a los investigadores a revisar estos casos con el Monitor Médico de OrsoBio (o la persona designada).

6.3.3. Altura, peso e IMC

La altura y el peso del sujeto deben medirse en la Selección, además de calcularse el IMC. Debe medirse el peso y calcularse el IMC en todas las visitas del estudio, como se indica en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1). La estatura debe medirse solo al momento de la Selección y todos los cálculos posteriores de IMC deben basarse en esta medida. El peso corporal debe ser medido sin zapatos, con la vejiga vacía y vistiendo ropa ligera (por ejemplo, quitando cualquier capa adicional de ropa, chaquetas, etc.). Debe ser medido en una balanza y registrado en kilogramos (con un decimal si se utiliza una balanza digital) utilizando la misma balanza durante todo el ensayo. La balanza debe ser calibrada anualmente como mínimo.

6.3.4. Signos vitales

Los signos vitales se medirán en los puntos temporales indicados en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1).



Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin, including a large stylized signature, "3L.", "JR", and "CNS".

Los signos vitales, incluyendo frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y temperatura corporal, deben medirse después de que el sujeto haya estado en reposo, en posición sedente, durante ≥ 5 minutos.

La presión arterial debe medirse utilizando el siguiente proceso estandarizado:

- El sujeto debe permanecer sentado durante ≥ 5 minutos con los pies apoyados en el suelo y el brazo de medición apoyado de forma que el punto medio del manguito del manómetro esté a la altura del corazón.
- Utilice un esfigmomanómetro de mercurio o un tensiómetro automático con un manguito del tamaño adecuado y con la vejiga centrada sobre la arteria braquial. Mida y registre la tensión arterial, redondeando a la marca más cercana de 2 mmHg en un manómetro, o redondeando al número entero más próximo en un dispositivo automático.

6.3.5. Examen físico

Debe realizarse una exploración física en los puntos temporales indicados en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1). En la Selección debe realizarse una exploración física completa. En todas las demás visitas deben realizarse exploraciones físicas sintomáticas.

Un examen físico completo debe incluir la documentación fuente de los siguientes sistemas corporales: cabeza, cuello y tiroides; ojos, oídos, nariz, garganta, boca y lengua; tórax (excluyendo los senos); sistema respiratorio; sistema cardiovascular; ganglios linfáticos; abdomen; piel, cabello y uñas; sistema musculoesquelético; y sistema neurológico.

El investigador determinará el enfoque de la exploración física sintomática con base en las quejas del sujeto. Por ejemplo, si un sujeto se queja de tos, debe realizarse un examen pulmonar.

6.3.6. Electrocardiogramas de 12 derivaciones

Se realizará un ECG de 12 derivaciones en los puntos temporales indicados en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1). El ECG debe obtenerse después de que el sujeto haya estado en reposo en decúbito supino durante ≥ 5 minutos e incluirá frecuencia cardíaca, intervalo PR, intervalo QRS, intervalo QT, intervalo RR, morfología y análisis del ritmo. El investigador interpretará los electrocardiogramas para determinar su importancia clínica y los resultados se ingresarán en el eCRF. Los hallazgos anormales en el ECG que el investigador considere clínicamente significativos y que se ajusten a la definición de EA deben notificarse y registrarse en la página del eCRF de EA.

6.3.7. Evaluaciones de laboratorio clínico

Los análisis de laboratorio se realizarán en un laboratorio central. Los rangos de referencia serán suministrados por el laboratorio central y serán utilizados por el investigador para evaluar la significación clínica y los cambios patológicos de los datos de laboratorio. Las muestras de sangre se recolectarán mediante venopunción (o catéter permanente opcional para los días de muestreo



CMS

intensivo PK) en el brazo en los puntos temporales indicados en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1). Además, se recolectarán muestras de orina para análisis de orina y/o pruebas de detección de drogas en las visitas, tal como se indica en Tabla 1. Se requiere ayuno, definido como 8 horas sin comida ni bebida (excepto agua) antes de la extracción de laboratorio, previo a todas las visitas del estudio.

Ver Tabla 4 para un resumen de los analitos de laboratorio que deben evaluarse.

Los valores de laboratorio fuera del rango normal serán marcados y su relevancia clínica será evaluada por el investigador. Como se ha indicado, a criterio del investigador, pueden realizarse muestreos más frecuentes, así como pruebas adicionales. En el caso de que los resultados clínicamente significativos de las pruebas de laboratorio sean una razón potencial para la interrupción del fármaco del estudio y la retirada del estudio, se deberá volver a realizar rápidamente la prueba del parámetro o parámetros afectados (preferiblemente en las 72 horas posteriores a la recolección original) después de que el investigador haya consultado con el Monitor Médico de OrsoBio (o la persona designada). La decisión relativa a la interrupción del sujeto debe tomarse una vez que se disponga de los resultados de la prueba repetida (ver Sección 3.4 para más información).

Los detalles de la manipulación de las muestras y las instrucciones de envío se facilitarán en un manual de laboratorio independiente.

(Handwritten signatures and initials in blue ink)

(Faint circular stamp and handwritten signature)

(Handwritten initials)

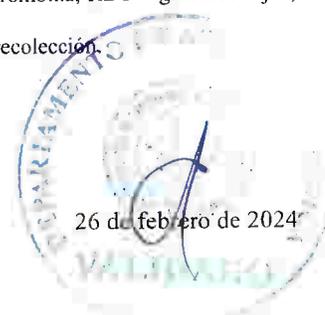
Tabla 4. Analitos de laboratorio

Medidas de seguridad en laboratorio			Parámetros glucémicos (suero o plasma)	Otras evaluaciones de laboratorio
Química (Suero o plasma)	Hematología	Análisis de orina		
Fosfatasa alcalina ALT AST GGT Bilirubina total y directa Albumina Bicarbonato NUS Calcio Cloruro Creatinina Glucosa LDH Perfil lipídico: • Triglicéridos • Colesterol total, LDL y HDL Magnesio Potasio Fósforo Proteína total Sodio	Hematocrito Hemoglobina Recuento de plaquetas Recuento de glóbulos rojos Índices de eritrocitos (VCM, HCM, CHCM) Recuento de glóbulos blancos Diferenciales (absolutos y porcentuales), incluyendo: • Leucocitos • Monocitos • Neutrófilos • Eosinófilos • Basófilos	Aspecto (por ejemplo, color, claridad) Sangre Glucosa Gravedad específica Nitritos Esterasa leucocitaria pH Cetonas Proteína Urobilinógeno	Insulina HbA1c Albumina glicosilada	Detección de drogas de abuso (p. ej., anfetaminas, cocaína, opiáceos, etc.) Muestra PK Marcadores PD en plasma RMN LipoProfile Biomarcadores exploratorios (p. ej., CK-18) ELF
	Serología	Embarazo*	Coagulación	
	HBsAg VHC Ab (si es positivo, entonces reflejar al ARN VHC.) VIH Ab	Suero β -hCG (Selección, y en caso de orina positiva β -hCG) β -hCG en orina (todas las demás visitas) HFS sérica (según sea necesario, para determinar el estado posmenopáusic o)	PT PTT INR	

β -hCG = gonadotropina coriónica humana beta; NUS = nitrógeno ureico en sangre; GGT = gamma-glutamyl transpeptidasa; LDH = Lactato deshidrogenasa; HCM = hemoglobina corpuscular media; CHCM = concentración de hemoglobina corpuscular media; VCM = volumen corpuscular medio; TP = tiempo de protrombina; TPT = tiempo parcial de protrombina; RBC = glóbulos rojos; WBC = glóbulos blancos.

Consulte la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1) para conocer los puntos temporales de recolección.

* Solo para mujeres en edad fértil.



[Handwritten signatures and initials in blue ink]

[Handwritten initials 'JX' in blue ink]

6.3.8. Pruebas de embarazo

Todas las mujeres en edad fértil se someterán a una prueba de embarazo en suero al momento de la Selección y a una prueba de embarazo en orina en cada visita posterior. En el caso de mujeres en edad fértil, debe confirmarse un resultado negativo en la prueba de embarazo en orina antes de la administración de la dosis del Día 1.

Si se informa un resultado positivo en una prueba de embarazo en orina durante el estudio, se realizará una prueba de embarazo confirmatoria en suero.

6.3.9. Farmacocinética

Para todos los sujetos, las muestras de sangre predosis para el análisis PK deben recolectarse como se indica en la tabla de Procedimientos del Estudio (Tabla 1) durante las visitas de la Semana 2 y la Semana 4, y en cualquier momento en las visitas de Seguimiento y EW, si es necesario. Se les debe recordar a los sujetos que el fármaco del estudio será administrado en el centro en las visitas de la Semana 2 y la Semana 4.

6.3.9.1. Subestudio farmacocinético intensivo opcional

Aproximadamente 20 sujetos participarán en el Subestudio PK Intensivo Opcional. Para los sujetos que acepten participar y den su consentimiento, se realizarán recolecciones adicionales para PK posdosis en la visita de la Semana 2 o de la Semana 4, según se indica en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1).

Se les debe recordar a los sujetos que el fármaco del estudio será administrado en el centro en las visitas de la Semana 2 y la Semana 4. Los sujetos deben permanecer en ayunas, a excepción del agua, según sea necesario, durante las 2 horas posteriores a la toma de la dosis durante la visita en la que se recolectarán las muestras. La recolección de muestras PK posdosis, deberá realizarse en un plazo de ± 10 minutos de las tomas programadas hasta el punto temporal de 4 horas, y ± 20 minutos en las tomas posteriores.

Si la visita PK Intensiva Opcional se completa en la Semana 4, la visita debe ocurrir en o antes del último día de la administración de la dosis del fármaco del estudio en esa fase.

6.3.10. Evaluaciones farmacodinámicas

Para apoyar la evaluación los efectos PD de TLC-2716, se realizarán recolecciones de sangre independientes para evaluar los cambios en los biomarcadores del metabolismo lipídico (p. ej., ANGPTL3, ApoC3) y DNL. Además, se realizarán recolecciones independientes para una evaluación completa de RMN LipoProfile. La recolección de muestras debe realizarse como se indica en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1). Las recolecciones de muestras PD posdosis, deben recolectarse en un plazo de ± 10 minutos de las recolecciones programadas.

R

3h

G

SK

CMS

6.3.11. Evaluaciones de biomarcadores exploratorios

Para apoyar la evaluación de la unión al tejido diana de TLC-2716 y estudiar el metabolismo del fármaco, se recolectarán muestras de sangre independientes para la evaluación de biomarcadores exploratorios, como se indica en Tabla 1. Estas evaluaciones pueden utilizarse para medir la asociación de los biomarcadores sistémicos con la respuesta al fármaco del estudio, incluyendo la eficacia, los EA y la dosis. Las muestras de biomarcadores también pueden utilizarse para monitorear marcadores de progresión de la enfermedad y para comprender mejor el mecanismo de acción de TLC-2716, las vías biológicas y la biología de la dislipidemia, la resistencia a la insulina o las enfermedades metabólicas relacionadas.

Dado que la ciencia de los biomarcadores es un campo de investigación en rápida evolución, puede que no sea posible especificar prospectivamente todas las pruebas que pueden realizarse con las muestras facilitadas. Las pruebas descritas anteriormente se basan en el estado actual de los conocimientos científicos y pueden modificarse durante o después del estudio para eliminar pruebas que ya no sean necesarias y/o añadir nuevas pruebas con base en los nuevos conocimientos más avanzados.

Las muestras recolectadas para las evaluaciones exploratorias de biomarcadores se destruirán a más tardar 15 años después de la finalización del estudio o conforme a los requisitos del país (Sección 9.1.4).

6.3.11.1. Calificación de fibrosis hepática mejorada

La calificación de la prueba ELF —un biomarcador sérico de fibrosis hepática— consta de tres componentes: ácido hialurónico (AH), inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP1) y péptido aminoterminal del procolágeno III (PIIINP). Para evaluar el impacto potencial de TLC-2716 sobre la fibrosis hepática, se recolectarán muestras de sangre independientes en los puntos temporales indicados en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1).

6.3.12. IRM

Se realizará una IRM al inicio del estudio y en la Semana 4, del estudio, para evaluar el contenido de grasa del hígado mediante la fracción de densidad protónica (PDFF). La evaluación inicial del estudio puede realizarse en los 7 días previos a la visita de Valoración Inicial/Día 1, pero debe completarse antes del inicio de la administración del fármaco del estudio. Se recomiendan al menos 4 horas de ayuno antes de la IRM. Una IRM histórica no debe ser sustituida por una IRM de referencia/Día 1. La IRM de la Semana 4 debe completarse en un plazo de ± 3 días a partir del Día 28 Para la visita de Retiro Anticipado, se puede realizar una IRM a criterio del investigador. En estos casos, se anima al investigador a consultar con el Monitor Médico (o persona designada) para obtener orientación, según sea necesario.

Consulte el Manual de procedimientos de IRM para conocer las directrices.

6.3.13. Diario de dosificación

En la visita de Valoración Inicial/Día 1, todos los sujetos aleatorizados recibirán un diario de dosificación con instrucciones sobre la administración del fármaco del estudio. Se les debe indicar a los sujetos que lleven un registro en este diario todos los días y que lo lleven al centro en cada visita del estudio.

6.4. Evaluaciones para la interrupción anticipada de la intervención del estudio o del estudio

6.4.1. Evaluaciones para la interrupción anticipada de la intervención del estudio

Si un sujeto interrumpe la administración del fármaco del estudio (p. ej., como resultado de un EA), se debe hacer todo lo posible para mantener al sujeto en el estudio y continuar realizando las visitas y procedimientos requeridos relacionados con el estudio (ver Sección 3.4) hasta la visita de la Semana 4, a menos que el sujeto retire su consentimiento, se pierda en el seguimiento y/o la continuación de su participación en el estudio esté médicamente contraindicada, a criterio del investigador.

6.4.2. Evaluaciones para retiro anticipado

Un sujeto que interrumpa el estudio de manera anticipada tendrá una visita de Retiro Anticipado que incluirá las evaluaciones y procedimientos especificados en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1). La realización de la evaluación de IRM en la visita EW queda a criterio del investigador. Se anima al investigador a consultar con el Monitor Médico (o persona designada) para obtener orientación, según sea necesario.

6.5. Cuidados posteriores al estudio

La atención a largo plazo de los sujetos por enfermedades diagnosticadas antes de su registro en el estudio y otras afecciones no relacionadas con el tratamiento farmacológico del estudio seguirá siendo responsabilidad de su médico tratante primario.

6.6. Almacenamiento de muestras

Las muestras biológicas almacenadas pueden ser utilizadas por OrsoBio o sus socios de investigación para realizar pruebas adicionales que proporcionen datos complementarios que respondan preguntas relacionadas con el estudio principal. Al final de este estudio, OrsoBio podrá conservar estas muestras durante un periodo de hasta 15 años o conforme a los requisitos de cada país.

6.7. Visita no programada

Si un sujeto se presenta en un centro para una visita no programada, los procedimientos de la visita deben completarse según lo especificado en Tabla 1, además de cualquier evaluación adicional que determine el investigador. Si la visita no programada se realiza con el único propósito de

recibir el fármaco del estudio, no es necesario realizar las evaluaciones indicadas en Tabla 1 para esta visita.



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

7. GESTIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD

7.1. Definiciones de eventos adversos y eventos adversos serios

7.1.1. Eventos adversos

Un EA es cualquier episodio médico adverso que experimente un sujeto de un estudio clínico al que se le administra un fármaco de estudio y que no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad adversa y/o no intencional, que esté asociado temporalmente con el uso de un fármaco del estudio, independientemente de que el EA se considere relacionado o no con el fármaco del estudio. Los eventos adversos también pueden incluir complicaciones previas o posteriores al tratamiento que se produzcan debido a procedimientos especificados en el protocolo o situaciones especiales (Sección 7.1.4).

Un EA no incluye lo siguiente:

- Procedimientos médicos o quirúrgicos como cirugía, endoscopia, extracción dental o transfusión. La afección que dio lugar al procedimiento puede ser un EA y debe notificarse.
- Enfermedades, afecciones o anomalías de laboratorio preexistentes presentes o detectadas antes de la visita de selección que no empeoren.
- Situaciones en las que no se haya producido un episodio médico adverso (p. ej., hospitalización por cirugía electiva, admisiones hospitalarias sociales y/o por consulta).
- Sobredosis sin secuelas clínicas (Sección 7.1.4)
- Cualquier condición médica o anomalía de laboratorio clínicamente significativa con una fecha de inicio anterior a la firma del formulario de consentimiento informado y que no esté relacionada con un procedimiento asociado al protocolo no es un EA, por el contrario, se considera preexistente y debe documentarse como historial clínico.

Los eventos preexistentes que aumenten en severidad o cambien de naturaleza tras el inicio de la administración del fármaco del estudio o durante su administración, o como resultado de la participación en el estudio clínico, también se considerarán EA.

7.1.2. Eventos adversos serios

Un EAS se define como un evento que, a cualquier dosis, da lugar a lo siguiente:

- Muerte
- Una situación potencialmente mortal (Nota: el término "potencialmente mortal" para la definición de "serio" se refiere a un evento en el que el sujeto corría riesgo de muerte al

momento del evento; no se refiere a un suceso que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más severo).

- Hospitalización o prolongación de la hospitalización existente
- Discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento
- Un evento o reacción médicamente importante: estos eventos pueden no poner en peligro la vida -de forma inmediata ni provocar la muerte o la hospitalización, pero pueden poner en peligro al sujeto o requerir una intervención para evitar uno de los otros resultados que constituyen los EAS. Se debe ejercer juicio médico y científico para determinar si un evento de este tipo debe ser informado de conformidad con las normas de notificación acelerada. Ejemplos de eventos médicamente importantes incluyen: tratamiento intensivo en urgencias o en casa por broncoespasmo alérgico, discrasias sanguíneas o convulsiones que no resulten en hospitalización, y el desarrollo de drogodependencia o abuso de sustancias.

7.1.3. Definiciones de eventos adversos específicos del protocolo

Exenciones de notificación de EA específicos del protocolo

- Las anomalías de laboratorio que no se consideren clínicamente significativas o que no estén asociadas con síntomas no se consideran EA.
- Los cambios en el ECG que no se consideren clínicamente significativos o que no estén asociados con síntomas no se consideran EA.

7.1.4. Informes de situaciones especiales sobre el fármaco del estudio y medicamentos concomitantes OrsoBio

Los informes de situaciones especiales incluyen todos los informes de error de medicación, abuso, mal uso, sobredosis, exposición ocupacional, interacciones farmacológicas, exposición a través de la lactancia, beneficio inesperado, transmisión de agentes infecciosos a través del producto, falsificación de medicamentos y embarazo, independientemente de que exista un EA asociado.

Un error de medicación se refiere a cualquier error no intencionado en la prescripción, dispensación, preparación para la administración o administración de un fármaco de estudio, mientras que el medicamento está bajo el control de un profesional sanitario, el sujeto o un consumidor. Los errores de medicación pueden clasificarse como error de medicación sin EA, que incluye situaciones en las que se olvidó la administración de la dosis, error de medicación con EA, error de medicación interceptado o error de medicación potencial.

El abuso se define como el uso excesivo intencionado, persistente o esporádico, de un fármaco de estudio por parte de un sujeto.



El uso indebido se define como cualquier uso intencionado e inapropiado de un fármaco de estudio que no se ajuste a las instrucciones del protocolo o a la información local de prescripción.

Una sobredosis se define como la administración accidental o intencionada de una cantidad de un fármaco de estudio que, en una sola dosis o acumulativamente, supera la dosis máxima recomendada según el protocolo o el etiquetado del producto (según se aplique a la dosis diaria del sujeto en cuestión). En caso de discrepancia en la contabilidad del fármaco, solo se establecerá la sobredosis cuando esté claro que el sujeto ha tomado la(s) dosis en exceso. La sobredosis no puede establecerse cuando el sujeto no puede explicar la discrepancia, excepto en los casos en los que el investigador tenga razones para sospechar que el sujeto ha tomado la(s) dosis adicional(es).

La exposición ocupacional se define como la exposición a un fármaco de estudio como resultado de la ocupación profesional o no profesional.

Las interacciones farmacológicas se definen como cualquier interacción fármaco/fármaco, fármaco/alimento o fármaco/dispositivo.

El beneficio inesperado se define como un efecto terapéutico no intencional cuyos resultados se consideran deseables y beneficiosos.

La transmisión de agentes infecciosos se define como cualquier sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través de un fármaco de estudio OrsoBio.

Por medicamento falsificado se entiende cualquier medicamento de estudio con una falsa representación de su identidad, origen y/o historial.

7.2. Evaluación de eventos adversos y eventos adversos serios

El investigador o subinvestigador cualificado es responsable de evaluar la causalidad y severidad de los EA y EAS, y de la revisión final y confirmación de la exactitud de la información y evaluación de los eventos.

7.2.1. Evaluación de la causalidad de los fármacos y procedimientos del estudio

El investigador o subinvestigador cualificado es responsable de evaluar la relación para cada fármaco del estudio aplicando su juicio clínico y las siguientes consideraciones:

- **No:** existen pruebas de que el EA tiene una etiología distinta a la del fármaco del estudio. En el caso de los EAS, debe proporcionarse una causalidad alternativa (p. ej., afección preexistente, enfermedad subyacente, enfermedad intercurrente, medicación concomitante).
- **Sí:** existe una posibilidad razonable de que el EA haya sido causado por el fármaco del estudio.

Debe enfatizarse que un tratamiento ineficaz no debe considerarse como relacionado causalmente en el contexto de la notificación de EA.

F
3h

SK

G

CMS



La relación con los procedimientos del estudio (p. ej., procedimientos invasivos como la venopunción o la biopsia) debe evaluarse teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- **No:** existen pruebas de que el EA tiene una etiología distinta a la del procedimiento del estudio.
- **Sí:** el EA se produjo debido a un procedimiento relacionado con el protocolo (p. ej., venopunción).

7.2.2. Evaluación de la severidad

La severidad de los EA se clasificará utilizando la escala de clasificación de toxicidad CTCAE, versión 5.0. Para cada episodio, debe notificarse el grado más alto alcanzado, tal como se define en la Escala de Graduación de la Toxicidad. **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

7.3. Requisitos e instrucciones para la presentación de informes por parte de los investigadores

7.3.1. Requisitos para los registros antes del inicio de la administración del fármaco del estudio

Después del consentimiento informado, pero antes del inicio de la administración del fármaco del estudio, se deben notificar los siguientes tipos de eventos en los eCRF correspondientes: todos los EAS y cualquier EA relacionado con los procedimientos requeridos por el Protocolo.

7.3.2. Eventos adversos

Tras el inicio de la administración del fármaco del estudio, registre todos los EA, independientemente de su causa o relación, hasta 30 días después de la última administración del fármaco del estudio y notifique los EA en los eCRF según las instrucciones.

Se les debe dar seguimiento a todos los EA y las anomalías de laboratorio clínicamente significativas hasta su resolución o hasta que el EA se estabilice, si es posible. OrsoBio puede solicitar que a determinados EA se les dé seguimiento más allá del periodo de seguimiento definido por el Protocolo.

7.3.3. Eventos adversos serios

Todos los EAS, independientemente de su causa o la relación, que se produzcan después de que el sujeto consienta por primera vez en participar en el estudio (es decir, al firmar el formulario de consentimiento informado) y durante toda la vigencia del mismo, incluyendo la visita de seguimiento posterior al tratamiento, deben registrarse en los eCRF aplicables y a OrsoBio según se indica más adelante en esta sección. Esto incluye también cualquier EAS resultante de procedimientos asociados al Protocolo que se lleven a cabo después de la firma del consentimiento informado.



Handwritten signatures in blue ink, including a large 'G' at the top, a signature below it, and another signature further down.

Handwritten initials 'CAAS' in blue ink.

También deben notificarse todos los EAS y fallecimientos que se produzcan después de la visita de seguimiento posterior al tratamiento dentro de los 30 días posteriores a la última administración de la dosis del fármaco del estudio, independientemente de su causalidad.

Los investigadores no están obligados a buscar activamente los EAS después del periodo de seguimiento definido por el Protocolo; sin embargo, si el investigador se entera de cualquier EAS que se produzca después de que haya concluido el periodo de seguimiento definido por el Protocolo y si el evento se considera relevante para el uso del fármaco del estudio, el investigador debe documentar y notificar rápidamente el acontecimiento a OrsoBio.

Las instrucciones para notificar los EAS se describen en la sección 7.4.1.

7.3.4. Informes sobre situaciones especiales del fármaco del estudio

Todos los informes de situaciones especiales del fármaco del estudio que se produzcan desde el inicio de la administración del fármaco del estudio y durante toda la vigencia del estudio, incluida la visita de seguimiento posterior al tratamiento, deben comunicarse a OrsoBio (Sección 7.4.2). Los eventos adversos y los EAS resultantes de informes de situaciones especiales deben notificarse de acuerdo con la guía de notificación de EA y EAS (Sección 7.3).

7.3.5. Informes sobre medicamentos concomitantes

7.3.5.1. Informe de medicamentos concomitantes que no sean de OrsoBio

Las situaciones especiales que impliquen medicamentos concomitantes que no sean de OrsoBio no tienen que registrarse en el formulario de notificación de situaciones especiales; sin embargo, para las situaciones especiales que den lugar a un EA producto de un medicamento concomitante de OrsoBio que no esté en-, el EA debe notificarse en el eCRF de EA.

Cualquier uso inadecuado de medicamentos concomitantes prohibidos por este Protocolo no debe notificarse como "uso indebido", sino que puede documentarse más adecuadamente como una desviación del protocolo.

Todas las secuelas clínicas con relación a estos informes de situaciones especiales se notificarán como EA o EAS al mismo tiempo utilizando el eCRF de EA y/o el eCRF de EAS. Se informarán los detalles de los síntomas y signos, el tratamiento clínico y el resultado, cuando estén disponibles.

7.4. Proceso de notificación de eventos adversos serios e informes sobre situaciones especiales

7.4.1. Proceso de notificación de eventos adversos serios

En el caso de eventos mortales o potencialmente mortales, también se enviarán por correo electrónico copias de los informes de casos hospitalarios, informes de autopsias y otros documentos cuando así sean solicitados y corresponda. La transmisión de estos documentos debe realizarse sin identificación personal del sujeto, manteniendo la trazabilidad de un documento con base en los identificadores del sujeto.



F
32.

SR

G

CRAS

Es posible que se solicite información adicional para garantizar la finalización oportuna de informes de seguridad precisos.

Cualquier medicamento necesario para el tratamiento del EAS debe registrarse en la sección de medicamentos concomitante del eCRF del sujeto y en la sección narrativa del EAS del Formulario de Informe de Seguridad eCRF.

Todos los EAS serán informados por el Investigador al Patrocinador y, cuando sea necesario, al CE o CEI responsable. Los EAS notificables serán informados de conformidad con la normativa regulatoria local (COFEPRIS).

7.4.1.1. Proceso de notificación de eventos adversos severos por escrito El personal del centro registrará todos los datos de los EAS en los eCRF correspondientes y, a partir de ahí, transmitirá la información de los EAS a OrsoBio en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento, desde el momento de la firma del formulario de consentimiento informado y durante toda la vigencia del estudio, incluyendo el periodo de seguimiento postratamiento requerido por el Protocolo.

Además de la notificación a través del eCRF, todos los EAS deben registrarse en el formulario de notificación de EAS impreso y notificarse a OrsoBio, en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del evento, a la dirección de correo electrónico que se indica a continuación:

OrsoBio Seguridad	Correo electrónico:	farmacovigilancia@avantsante.com
--------------------------	---------------------	----------------------------------

Si se ha notificado un EAS a través de un formulario impreso porque la base de datos eCRF se ha bloqueado, no es necesario tomar ninguna otra medida. Si la base de datos no está bloqueada, cualquier EAS notificado por impreso debe transcribirse lo antes posible en los eCRF correspondientes y transmitirse a OrsoBio.

7.4.2. Proceso de información sobre situaciones especiales

7.4.2.1. Proceso electrónico de notificación de situaciones especiales para el fármaco del estudio

El personal del centro registrará todos los datos del informe de situaciones especiales (SSR, por sus siglas en inglés) en el formulario impreso de informe de situaciones especiales y los transmitirá a OrsoBio, a la dirección de correo electrónico indicada a continuación, en un plazo de 24 horas a partir de que el investigador tenga conocimiento del inicio de la administración del fármaco del estudio y durante toda la vigencia del estudio, incluyendo el periodo de seguimiento -postratamiento requerido por el Protocolo-:

OrsoBio Seguridad	Correo electrónico:	farmacovigilancia@avantsante.com
--------------------------	---------------------	----------------------------------

G

X

32

SR

CMAS



7.4.2.2. Proceso de notificación de embarazos

El investigador debe informar los embarazos que se presenten en sujetos y/o en sus parejas, y que sean el resultado de la exposición al esperma de un sujeto en el periodo de estudio, durante el que se necesiten medidas anticonceptivas, y que sean identificados desde el inicio de la administración del fármaco del estudio y durante todo el estudio, incluyendo el periodo de seguimiento postratamiento requerido por el Protocolo. Los embarazos deben notificarse a OrsoBio en un plazo de 24 horas a partir del momento en que se tenga conocimiento del mismo, y utilizando el formulario de notificación de embarazo. Los datos de contacto para transmitir el formulario de informe de embarazo son los siguientes:

OrsoBio Seguridad	Correo electrónico:	farmacovigilancia@avantsante.com
--------------------------	---------------------	----------------------------------

El embarazo en sí no se considera un EA, como tampoco lo es un aborto electivo inducido para interrumpir un embarazo sin razones médicas.

Todas las demás interrupciones prematuras del embarazo (p. ej., un aborto espontáneo, un aborto terapéutico inducido debido a complicaciones u otras razones médicas) deben notificarse en un plazo de 24 horas como EAS, tal como se describe en la Sección 7.4.1. La razón médica subyacente para este procedimiento debe registrarse como término EA.

Un aborto espontáneo se considera siempre un EAS y se notificará como se describe en la Sección 7.4.1. Además, cualquier EAS que se produzca como resultado adverso del embarazo después del estudio deberá notificarse a OrsoBio.

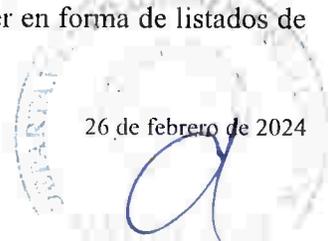
El sujeto femenino debe recibir seguimiento y los cuidados adecuados hasta la conclusión del embarazo. El resultado del embarazo/embarazo de la pareja debe comunicarse a OrsoBio utilizando el formulario de informe del resultado del embarazo. Si el final del embarazo/embarazo de la pareja se produce una vez concluido el estudio, el resultado deberá comunicarse directamente a OrsoBio. Los datos de contacto para transmitir la información son los siguientes:

OrsoBio Seguridad	Correo electrónico:	farmacovigilancia@avantsante.com
--------------------------	---------------------	----------------------------------

Consulte Anexo3 para conocer las precauciones durante el embarazo, la definición de edad fértil y los requisitos anticonceptivos.

7.5. Requisitos de notificación de OrsoBio

De conformidad con la legislación o normativa local pertinente, incluyendo el Código de Reglamentos Federales vigente de la FDA, la Directiva sobre Ensayos Clínicos de la UE (2001/20/CE), COFEPRIS y sus actualizaciones correspondientes, así como la legislación o normativa específica de otros países, OrsoBio puede verse obligada a agilizar la notificación de los EAS a los organismos reguladores de todo el mundo, que pueden ser en forma de listados de



[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

líneas, reacciones adversas serias a medicamentos o sospechas de reacciones adversas serias inesperadas. De acuerdo con la Directiva sobre Ensayos Clínicos de la UE (2001/20/CE), OrsoBio o una persona designada notificará a las agencias reguladoras de todo el mundo y al comité ético independiente pertinente de los Estados miembros afectados, las sospechas de reacciones adversas serias e inesperadas que correspondan, de conformidad con las regulaciones vigentes.

En la población de estudio prevista, OrsoBio anticipa que se presenten EAS comúnmente en la población de estudio, y que sean manifestaciones de la enfermedad subyacente, independientemente de la exposición al fármaco o de que sean componentes de los criterios de valoración del estudio. Los EAS previstos, a menos que pongan en peligro la vida o sean mortales, no se notificarán a la FDA/las autoridades reguladoras mundiales/las autoridades reguladoras que acepten la exclusión de notificación. Todos los EAS se informarán de acuerdo con la normativa local (COFEPRIS).

OrsoBio determinará la previsibilidad de los EAS utilizando la información de seguridad de referencia especificada en el MI o en la etiqueta local pertinente, según proceda.

Todos los investigadores recibirán una carta de seguridad en la que se les notificarán los informes pertinentes de sospechas de reacciones adversas serias inesperadas asociadas con cualquier fármaco del estudio. El investigador debe notificar al comité de revisión institucional o al comité de ética independiente los informes de sospechas de reacciones adversas serias inesperadas tan pronto como sea conveniente, cuando así lo exijan las agencias reguladoras locales, y de acuerdo con la política institucional local.

7.6. Anomalías clínicas de laboratorio y otras evaluaciones anormales como eventos adversos o eventos adversos serios

Las anomalías de laboratorio sin relevancia clínica no deben registrarse como EA o EAS. Sin embargo, las anomalías de laboratorio (p. ej., química clínica, hematología, análisis de orina) que requieran intervención médica o quirúrgica o que lleven a la interrupción, modificación o discontinuación del fármaco del estudio deben registrarse como un EA, así como un EAS, si corresponde. Además, las evaluaciones anómalas de laboratorio o de otro tipo (p. ej., ECG, radiografías, signos vitales) que estén asociadas a signos y/o síntomas deben registrarse como EA o EAS si cumplen con la definición de EA o EAS descrita en las Secciones 7.1.1 y 7.1.2 respectivamente. Si la anomalía de laboratorio forma parte de un síndrome, registre el síndrome o el diagnóstico (p. ej., anemia), no el resultado de laboratorio (p. ej., disminución de la hemoglobina).

La severidad debe registrarse y clasificarse según la escala de clasificación de toxicidad CTCAE, versión 5.0. En el caso de los EA asociados con anomalías de laboratorio, el evento debe clasificarse en función de la severidad clínica en el contexto de las afecciones subyacentes; esto puede coincidir o no con la clasificación de la anomalía de laboratorio.

J
A
zh.
BR
CMS

7.7. Gestión de la toxicidad

A lo largo del estudio, el investigador tomará nota de las toxicidades emergentes del tratamiento y las hará del conocimiento del Monitor Médico de OrsoBio (o de la persona designada), quien las revisará con el investigador y decidirá el curso de acción apropiado. Independientemente de que se consideren o no relacionados con el tratamiento, todos los sujetos que experimenten EA deben ser monitoreados periódicamente hasta que los síntomas remitan, los valores de laboratorio anormales se hayan resuelto o hayan vuelto a los niveles del Día 1, o se consideren irreversibles, o hasta que exista una explicación satisfactoria para los cambios observados.

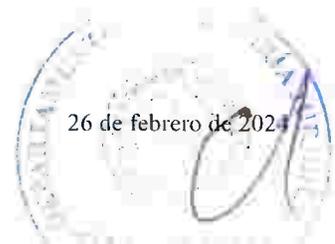
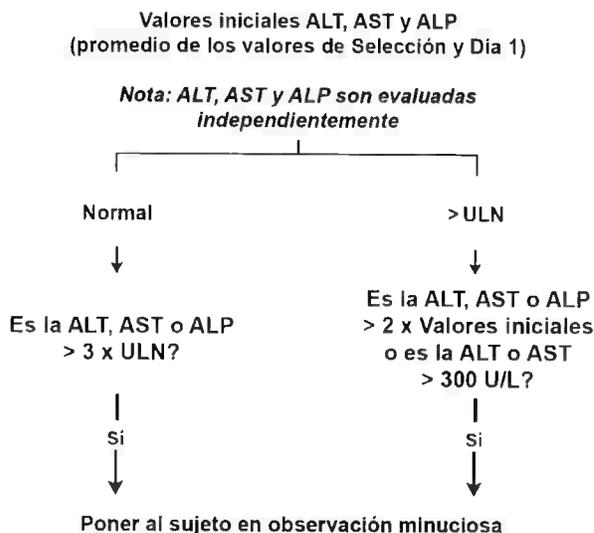
Cualquier pregunta relacionada con la gestión de la toxicidad debe dirigirse al Monitor Médico de OrsoBio (o a la persona designada).

7.7.1. Seguimiento de la lesión hepática inducida por fármacos- (DILI)

Los valores iniciales de las pruebas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina [ALP] y bilirrubina total) serán determinados por el laboratorio central promediando los valores obtenidos durante la Selección y el Día 1. Al inicio del estudio, algunos sujetos pueden presentar niveles de bioquímica hepática superiores al ULN. Consulte el Manual de Laboratorio o los informes de laboratorio de cada sujeto para conocer los rangos de referencia específicos para cada sexo y edad.

A menos que el contexto clínico apunte hacia una etiología aparente distinta a la de DILI, las elevaciones de ALT, AST y/o ALP durante el tratamiento deben confirmarse repitiendo las pruebas en las 72 horas posteriores a los resultados iniciales (o tan pronto como sea posible). Los sujetos con elevaciones repetidas de ALT, AST o ALP deben ser puestos en observación minuciosa como se muestra en la Figura 2 a continuación.

Figura 2. Monitoreo durante el tratamiento que requiere observación minuciosa



F
gl.

SK
CMAS

7.7.2. Observación minuciosa

La observación minuciosa incluye lo siguiente:

- Repetición de las evaluaciones hepáticas de laboratorio (ALT, AST, ALP, GGT, bilirrubina total, INR) en las 72 horas posteriores a los resultados iniciales (o tan pronto como sea posible).
- Obtención del historial de consumo de medicamentos concomitantes (incluyendo medicamentos sin receta, preparados herbales y suplementos dietéticos y drogas recreativas), consumo de alcohol y dietas especiales.
- Obtención de antecedentes de exposición a agentes químicos ambientales
- Si es relevante a criterio del investigador, descartar otras causas de enfermedad hepática aguda (p. ej., obtener un panel de hepatitis viral, imágenes para la evaluación de la enfermedad del tracto biliar).
- Monitoreo continuo de la bioquímica hepática al menos dos veces por semana. La frecuencia puede disminuir a una vez por semana o menos si las anomalías se estabilizan o se ha suspendido el fármaco del estudio y el sujeto está asintomático.

Durante un periodo de observación minuciosa por DILI, el fármaco del estudio puede continuarse a criterio del investigador y del Monitor Médico (o persona designada).

7.7.3. Suspensión de medicamentos del estudio

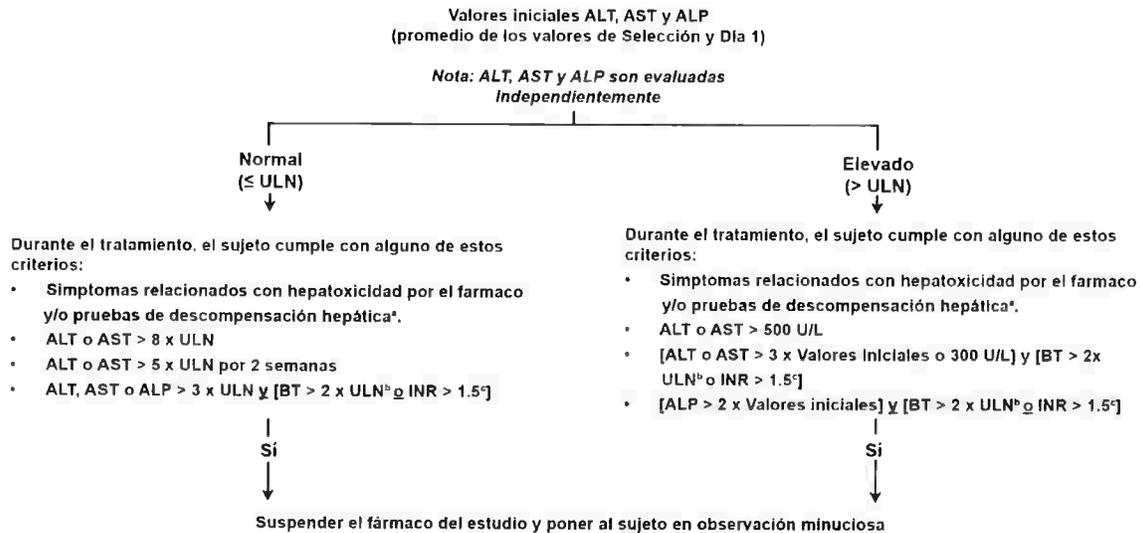
Si las elevaciones de ALT, AST, ALP, bilirrubina total y/o INR durante el tratamiento cumplen con los criterios especificados en Figura 3, y se confirman en la repetición de la prueba en las 72 horas posteriores a los resultados (o tan pronto como sea posible), y no se aprecia inmediatamente otra causa que no sea la DILI, el sujeto debe ser puesto en observación minuciosa como se describe en la Sección 7.7.2 y debe suspenderse el fármaco del estudio.

Además, cualquier sujeto que desarrolle signos o síntomas de toxicidad hepática (p. ej., dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, náuseas, vómitos, ictericia, erupción cutánea o eosinofilia > 5 %) que el investigador sospeche que están relacionados con el fármaco, debe ser puesto inmediatamente en observación minuciosa y el fármaco del estudio debe ser suspendido o interrumpido permanentemente si el sujeto cumple los criterios descritos en la Sección 3.4. En los casos en los que no sea posible una observación minuciosa como la descrita en la Sección 7.7.2, deberá suspenderse el fármaco del estudio. Los sujetos que suspendan el fármaco del estudio por sospecha de hepatotoxicidad deben ser objeto de seguimiento hasta que los síntomas remitan, los valores de laboratorio anormales se hayan resuelto o hayan vuelto a los niveles iniciales; hasta que haya una explicación satisfactoria de los cambios observados, o durante 90 días tras la suspensión del fármaco, lo que sea más largo.



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G', a large 'R', and 'CSF' at the bottom right.

Figura 3. Monitoreo durante el tratamiento que requiere la suspensión del fármaco del estudio



BT = bilirrubina total

- a. Las pruebas de descompensación hepática incluyen encefalopatía hepática de nueva aparición, ascitis, hemorragia varicosa y/o peritonitis bacteriana espontánea.
- b. A menos que el sujeto padezca de síndrome de Gilbert u otra causa de hiperbilirrubinemia no conjugada, en cuyo caso se utilizará un valor inicial de bilirrubina directa > 2 (media de los valores de Selección y Día 1) en lugar de la bilirrubina total.
- c. Si no está en tratamiento anticoagulante terapéutico (p. ej., warfarina). Si recibe anticoagulación terapéutica, no se tienen en cuenta los criterios del INR.

Si se suspende el fármaco del estudio debido a que se cumplen los criterios de la Figura 3, la reanudación del fármaco del estudio queda a criterio del investigador y requiere la aprobación por escrito del Monitor Médico (o la persona designada). En los casos en los que se reanude el fármaco del estudio y se vuelvan a cumplir los criterios clínicos o de laboratorio descritos en la Figura 3, se deberá interrumpir definitivamente el fármaco del estudio.

Todas las anomalías de laboratorio clínicamente significativas de Grado 3 o 4, incluyendo los parámetros de laboratorio no incluidos en la Figura 2 o Figura 3, deben confirmarse en pruebas repetidas lo antes posible, y preferiblemente en las 72 horas posteriores a los resultados iniciales. En el caso de los EA asociados con anomalías de laboratorio, el evento debe clasificarse en función de la severidad clínica en el contexto de las afecciones subyacentes; esto puede coincidir o no con la clasificación de la anomalía de laboratorio.

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature at the top and several smaller ones below it.]

8. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

A continuación, se describen las poblaciones de análisis, el criterio de valoración primario de eficacia y una breve descripción de los métodos estadísticos para el criterio de valoración primario. En el PAE se ofrecen más detalles sobre los métodos estadísticos.

8.1. Objetivos del análisis y criterios de valoración

Los objetivos y criterios de valoración se presentan en la Sección 2.

8.2. Análisis previstos

8.2.1. Análisis final

El análisis final se realizará una vez que todos los sujetos hayan completado el estudio o hayan interrumpido prematuramente el estudio, se hayan resuelto las consultas de datos pendientes o se hayan adjudicado como irresolubles, y se hayan limpiado y finalizado los datos.

8.3. Convenciones de análisis

8.3.1. Grupos de análisis

8.3.1.1. Eficacia

El criterio de valoración primario de eficacia es el cambio relativo (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 del estudio, en comparación con los Valores Iniciales/Día 1. Este criterio de valoración se analizará en la población con intención de tratar modificada (mITT), que incluye a todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos el 80 % de las dosis previstas del fármaco del estudio y cuyos TG en ayunas se registraron en los Valores Iniciales/Día 1 y en la Semana 4.

8.3.1.2. Seguridad

El grupo de análisis primario para los análisis de seguridad se define como el Grupo de Análisis de Seguridad, que incluye a todos los sujetos que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio.

8.3.1.3. Farmacocinética

El grupo de análisis PK incluye a todos los sujetos que fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y tienen al menos 1 valor de concentración disponible informado por el laboratorio de PK para los analitos correspondientes.

8.3.1.4. Biomarcadores

El grupo de análisis primario para los análisis de biomarcadores será el Grupo de Análisis de Biomarcadores, que incluye a todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del



fármaco del estudio, disponían de un valor de referencia y al menos 1 medición posterior a la valoración inicial para el parámetro específico de interés.

8.3.2. Convenciones para el manejo de datos

Los valores de concentración farmacocinética y los valores de los parámetros PK por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se presentarán como "BLQ" en los listados de datos.

Los datos de laboratorio de naturaleza continua pero inferiores al límite inferior de cuantificación o superiores al límite superior de cuantificación se imputarán al valor del límite inferior o superior, menos o más un dígito significativo, respectivamente (p. ej., si el resultado de una prueba de laboratorio continua es < 20 , se asignará un valor de 19; si el resultado de una prueba de laboratorio continua es < 20.0 , se asignará un valor de 19.9).

8.4. Disposición del análisis de la población de sujetos

Se proporcionará un resumen de la disposición de los sujetos por grupo de tratamiento. Este resumen incluirá el número de sujetos: tratados con el fármaco del estudio, que completaron el estudio y que no completaron el estudio, incluyendo las razones de la interrupción prematura. Además, se resumirá por grupo de tratamiento el número de sujetos sustituidos y el número con desviaciones importantes del protocolo (con los motivos de la sustitución y la desviación, respectivamente).

8.5. Análisis de características demográficas y de referencia

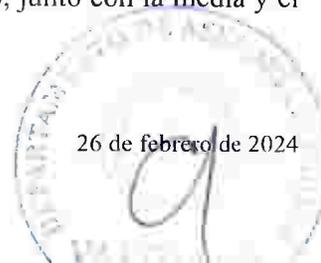
Las medidas demográficas y de referencia se resumirán mediante métodos descriptivos estándar. Los resúmenes demográficos incluirán edad, sexo, raza/etnia y el uso de medicamentos concomitantes prescritos para el tratamiento reductor de los TG en el momento de la aleatorización.

No se realizarán comparaciones estadísticas de las características demográficas y de referencia entre los grupos de tratamiento.

8.6. Análisis de eficacia

Para el criterio de valoración primario de eficacia, se analizarán las diferencias relativas (%) emparejadas (a nivel de sujeto, Semana 4 - Valoración Inicial/Día 1) en los TG en ayunas mediante un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con los 2 grupos de tratamiento activo comparados individualmente con el grupo placebo agrupado en la población mITT. Se comparará primero la dosis de 12 mg, seguida de la de 6 mg. No se realizarán ajustes por multiplicidad, pero si la comparación de dosis altas no es estadísticamente significativa ($p < 0.05$ frente al placebo agrupado), el valor p de la comparación de dosis bajas se considerará nominal. La estimación de la varianza combinada del modelo ANOVA se utilizará para las pruebas estadísticas.

Adicionalmente, se presentarán la media y la desviación estándar de los triglicéridos en ayunas en el punto inicial/día 1 y en la semana 4 para cada grupo de tratamiento, junto con la media y el



Handwritten signatures and initials in blue ink are present on the right margin of the page. From top to bottom, they include a signature that appears to be 'A', the initials '30', a signature that appears to be 'SR', and the initials 'CAS'.

intervalo de confianza del 90% (IC) para las diferencias pareadas (absolutas y porcentuales) desde la valoración inicial/día 1 hasta la semana 4.

8.7. Análisis de biomarcadores

La actividad biológica del fármaco o fármacos del estudio se evaluará mediante biomarcadores adicionales y criterios de valoración radiológicos. Para estos parámetros, se proporcionarán estadísticas descriptivas (n, media, SD, mediana, Q1, Q3, mínimo y máximo) por grupo de tratamiento, y los datos también se analizarán de forma similar al criterio de valoración primario. No se realizarán ajustes de multiplicidad y todos los valores p se considerarán nominales. Si las diferencias emparejadas (postratamiento - pretratamiento) están sesgadas, puede aplicarse una transformación logarítmica para minimizar el impacto de los valores extremos en la prueba t.

8.7.1. Análisis exploratorio

Para todos los criterios de valoración exploratorios continuos, se proporcionarán estadísticas descriptivas (n, media, SD, mediana, Q1, Q3, mínimo y máximo) por grupo de tratamiento. Para todos los criterios de valoración exploratorios categóricos, se facilitará el número y el porcentaje de sujetos en cada categoría por grupo de tratamiento.

8.8. Análisis de seguridad

Todos los datos de seguridad recopilados en la fecha o después de que se dispensó por primera vez el fármaco del estudio hasta la fecha de la última administración de la dosis del fármaco del estudio, más 30 días, se resumirán por grupo de tratamiento (según el fármaco del estudio recibido). Los datos del tratamiento previo se incluirán en los listados de datos.

8.8.1. Grado de exposición

El grado de exposición de un sujeto al fármaco del estudio se generará a partir de los datos de administración del fármaco del estudio. Los datos de exposición se resumirán por grupo de tratamiento.

8.8.2. Eventos adversos

Los eventos adversos clínicos y de laboratorio se codificarán utilizando el Diccionario Médico de Actividades Reguladoras (MedDRA). La clasificación de órganos del sistema (SOC), el término de grupo de alto nivel (HLGT, por sus siglas en inglés), el término de alto nivel (HLT, por sus siglas en inglés), el término preferido (TP) y el término de nivel inferior (LLT, por sus siglas en inglés) se adjuntarán a la base de datos clínica. La severidad de los eventos adversos se calificará mediante CTCAE.

Los sucesos se resumirán en función de la fecha de inicio del evento. Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) se definen como uno o ambos de los siguientes



- Cualquier EA con fecha de inicio en la fecha o después de la administración del fármaco del estudio y no después de 30 días posteriores a la interrupción permanente del fármaco del estudio.
- Cualquier EA que conduzca a la interrupción prematura del fármaco del estudio.

Se proporcionarán resúmenes (número y porcentaje de sujetos) de los EAET por SOC (HLT) y TP por grupo de tratamiento. También se resumirán todos los EA emergentes del tratamiento según su relación con el fármaco del estudio y severidad. Además, se resumirán los EAET que condujeron a la interrupción prematura del fármaco del estudio.

Todos los EA notificados durante el estudio se presentarán en listados de datos con indicación de EAET (sí/no).

8.8.3. Evaluaciones de laboratorio

Se resumirán los datos de laboratorio seleccionados (n, media, SD, mediana, Q1, Q3, mínimo y máximo) por grupo de tratamiento y visita de estudio junto con el cambio correspondiente respecto a los valores iniciales.

Las anomalías de laboratorio con graduación se definirán utilizando el esquema de clasificación del CTCAE.

La incidencia de anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento, definidas como valores que aumentan al menos un grado de toxicidad con respecto al valor inicial en cualquier momento posterior a la valoración inicial y hasta la fecha de la administración de la última dosis del fármaco del estudio, inclusive, más 30 días, se resumirá por grupo de tratamiento. Si faltan datos de referencia, cualquier anomalía con graduación (es decir, al menos de Grado 1) se considerará emergente del tratamiento.

8.9. Otras evaluaciones de seguridad

Las mediciones de los signos vitales y los datos del ECG de 12 derivaciones se resumirán por grupo de tratamiento y se enumerarán por sujeto.

8.10. Análisis farmacocinético

Se enlistarán las concentraciones plasmáticas del fármaco o fármacos del estudio y de los metabolitos relevantes, según corresponda.



Handwritten signatures and initials in blue ink are present on the right side of the page, including a large signature and the initials 'BR' and 'ENDS'.

8.11. Análisis de biomarcadores

El análisis del cambio en los biomarcadores desde la valoración inicial se realizará para cada brazo de tratamiento por separado en el Grupo de Análisis Completo de Biomarcadores, y puede incluir el cambio porcentual, nivel de cambio o el cambio absoluto a lo largo del tiempo desde la valoración inicial, dependiendo del análisis del biomarcador. También pueden realizarse análisis exploratorios adicionales para evaluar las relaciones entre los biomarcadores, las asociaciones de los biomarcadores con los resultados clínicos, los cambios de los biomarcadores relacionados con el mecanismo de acción o la progresión de la enfermedad, y las asociaciones de los biomarcadores como predictores de la respuesta al tratamiento. Los análisis exploratorios pueden realizarse sobre biomarcadores individuales (univariados) o sobre conjuntos de biomarcadores (multivariados).

Los objetivos del estudio de biomarcadores se describirán en el plan de análisis de biomarcadores y podrán actualizarse en función de la evolución de los conocimientos científicos sobre TLC-2716. En el plan de análisis de biomarcadores también se incluirán más detalles sobre los objetivos de los biomarcadores y los métodos de análisis exploratorio de los biomarcadores correspondientes.

8.12. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra de este estudio se determinó con base en estudios previos en esta indicación y fase de desarrollo, que consideraban el mismo criterio de valoración principal (Ahmad, Banerjee et al. 2019, Rosenson, Gaudet et al. 2023). Además, Un tamaño de muestra de 10 sujetos en cada grupo de tratamiento proporcionará un 90% de poder para detectar una reducción del 40% en TG desde la valoración inicial/Día 1 hasta la Semana 4 en el grupo de TLC-2716 de 12 mg en comparación con el placebo, suponiendo una desviación estándar común del 25% (como se observó en el estudio de Fase 1 en sujetos sanos) y un alfa de dos lados de 0.05. Análisis adicionales pueden agrupar las dosis activas para un total de 20 sujetos tratados con TLC-2716 en comparación con 10 sujetos con placebo para caracterizar aún más el impacto de TLC-2716 sobre los TG en ayunas en esta población de pacientes.

Handwritten signatures in blue ink:
G
R
J
SR



26 de febrero de 2024

Handwritten initials: CDS

9. RESPONSABILIDADES

9.1. Responsabilidades del investigador

9.1.1. Buenas Prácticas Clínicas

El investigador se asegurará de que este estudio se lleve a cabo de acuerdo con el apéndice E6(R2) del ICH, con su guía de BPC, así como con las leyes y reglamentos vigentes.

9.1.2. Información financiera

El investigador y los subinvestigadores proporcionarán documentación rápida y precisa de sus intereses financieros o acuerdos con el Patrocinador o interés patrimonial en el fármaco del estudio. Esta documentación deberá presentarse antes de la participación del investigador (y de cualquier subinvestigador) en el estudio. El investigador y el subinvestigador se comprometen a notificar a OrsoBio de cualquier cambio en los intereses notificables durante el estudio y durante 1 año tras la finalización del mismo. El final del estudio se define como la fecha en la que el último sujeto completa las actividades definidas en el Protocolo.

9.1.3. Revisión y aprobación del Comité de Revisión Institucional/Comité de Ética Independiente

El investigador (u OrsoBio, según corresponda), de acuerdo con las normativas regulatorias locales (COFEPRIS), presentará este Protocolo, el ICF y cualquier material adjunto que deba proporcionarse al sujeto (como publicidad, hojas de información para el sujeto o descripciones del estudio utilizadas para obtener el consentimiento informado) ante un IRB/CEI. El investigador no comenzará ninguna actividad del sujeto de estudio hasta que la aprobación del IRB/CEI haya sido documentada y entregada como carta al investigador.

Antes de la implementación, el investigador presentará y recibirá la aprobación documentada por parte del IRB/CEI para cualquier modificación hecha al Protocolo o a cualquier material adjunto que se vaya a proporcionar al sujeto después de la aprobación inicial del IRB/CEI, con excepción de aquellas necesarias para reducir el riesgo inmediato para el sujeto del estudio.

9.1.4. Consentimiento informado

El investigador es responsable de obtener el consentimiento informado por escrito de cada individuo que participe en este estudio tras una explicación adecuada de los fines, métodos, objetivos y posibles riesgos del estudio antes de emprender cualquier procedimiento relacionado con el mismo. El investigador debe utilizar el ICF más actualizado y aprobado por el IRB/CEI para documentar el consentimiento informado por escrito. Cada ICF será debidamente firmado y fechado por el sujeto o su representante legalmente autorizado, la persona que dirige la conversación sobre el consentimiento y un testigo imparcial (si así lo exige el IRB/CEI o los requisitos locales).

Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin, including a large 'C' with a checkmark, '3/20', 'JSA', and 'ORAS'.

El ICF informará a los sujetos sobre la retención de muestras prevista. Además del formulario de consentimiento informado específico del estudio que deberá firmar cada sujeto que participe en el estudio, y según corresponda, se requerirá el llenado del consentimiento de embarazo de la pareja. Los resultados de las pruebas realizadas con las muestras no serán comunicados a los sujetos ni al investigador. Las muestras biológicas almacenadas se destruirán a más tardar 15 años después del final del estudio o según los requisitos de cada país, pero los sujetos podrán solicitar en cualquier momento que se destruyan sus muestras almacenadas.

9.1.5. Confidencialidad

El investigador debe garantizar que se mantendrá estrictamente el anonimato de los sujetos y que sus identidades estarán protegidas ante terceros no autorizados. Solo se registrará un código de identificación y cualquier otro identificador único permitido por la legislación local (como el año de nacimiento) en cualquier formulario o muestra biológica que se envíe a OrsoBio, al IRB/CEI o al laboratorio. Las muestras de laboratorio deben etiquetarse de forma que se proteja la identidad del sujeto y, al mismo tiempo, se permita registrar los resultados para el sujeto adecuado. Consulte las instrucciones específicas del laboratorio. Nota: el investigador debe mantener un registro del proceso de Selección con los detalles de todos los sujetos evaluados y enrolados en el estudio, de acuerdo con los procedimientos y normas del centro. Los datos de los sujetos serán procesados de conformidad con toda la regulación vigente.

El investigador acepta que toda la información recibida de OrsoBio, incluyendo, entre otros, el MI, este Protocolo, los eCRF, la información sobre el fármaco del estudio y cualquier otra información del estudio, sigue siendo propiedad única y exclusiva de OrsoBio durante la conducción del estudio y posteriormente. Esta información no será divulgada a terceros (excepto a los empleados o agentes que participen directamente en la conducción del estudio o según lo exija la ley) sin el consentimiento previo por escrito de OrsoBio. Además, el investigador se compromete a tomar todas las precauciones razonables para evitar la divulgación por parte de cualquier empleado o agente del centro de investigación a terceros o de manera pública.

9.1.6. Archivos del estudio y conservación de registros

El investigador deberá mantener registros adecuados y precisos que permitan documentar plenamente la conducción del estudio y verificar posteriormente los datos del mismo. Estos documentos deben clasificarse al menos en las 2 categorías siguientes: (1) archivo del estudio del investigador y (2) documentos clínicos fuente del sujeto.

El archivo del estudio del investigador contendrá las aprobaciones del protocolo/enmiendas, eCRF, por parte del IRB/IEC y/o gubernamental con su correspondencia, el/los ICF, registros de medicamentos, currículum vitae del personal y formularios de autorización, y otros documentos y correspondencia pertinente.

Los datos fuente requeridos deben incluir notas secuenciales que contengan al menos la siguiente información para cada sujeto:

- Identificación del sujeto.



CAS

- Documentación que demuestre que el sujeto cumple con los criterios de elegibilidad (es decir, historial médico, exploración física y confirmación del diagnóstico [para respaldar los criterios de inclusión y exclusión]).
- Documentación de los motivos por los que no se enrola a un sujeto que ha dado su consentimiento.
- Participación en el estudio (incluido el número de estudio).
- Estudio discutido y fecha del consentimiento informado.
- Fechas de todas las visitas.
- Documentación de que se han llevado a cabo los procedimientos específicos del protocolo.
- Resultados de los parámetros de eficacia, conforme al protocolo.
- Fecha de inicio y finalización (incluyendo el régimen de dosis) del fármaco del estudio, incluyendo las fechas de dispensación y devolución.
- Registro de todos los EA y otros parámetros de seguridad (fecha de inicio y fin; causalidad y severidad) y documentación de que se ha proporcionado la atención médica adecuada ante cualquier EA.
- Medicamentos concomitantes (fecha de inicio y fin; dosis si procede; cambios de dosis).
- Fecha de finalización del estudio y motivo de interrupción anticipada, si ocurre.

Todos los documentos del estudio clínico deben ser conservados por el investigador durante al menos 2 años o conforme las leyes locales, lo que sea más largo, después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región ICH (es decir, Estados Unidos, Europa o Japón) y hasta que no haya solicitudes de comercialización pendientes o previstas en una región del ICH; o, si no se presenta ninguna solicitud o si la solicitud no se aprueba para dicha indicación, durante 2 años después de que se interrumpa la investigación y se haya notificado a las autoridades reguladoras. Se podrá exigir a los investigadores que conserven los documentos durante más tiempo si así lo especifican los requisitos normativos, la regulación local o un acuerdo con OrsoBio. El investigador debe notificar a OrsoBio antes de destruir cualquier registro del estudio clínico.

Si el investigador desea asignar los registros del estudio a un tercero o trasladarlos a otra ubicación, OrsoBio debe ser notificado con antelación.

Si el investigador no puede satisfacer este requisito de archivo en el centro de investigación para alguno o todos los documentos, deberán establecerse acuerdos especiales entre el investigador y OrsoBio para almacenar estos registros de forma segura fuera del centro, de modo que puedan devolverse sellados al investigador en caso de inspección. Cuando los documentos fuente sean

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'ZL', 'JKR', and 'CNS']

necesarios para la continuidad de la atención del sujeto, deberán hacerse copias adecuadas para su almacenamiento fuera del sitio.

9.1.7. Formularios de reporte de caso

Un miembro autorizado del personal del estudio, capacitado para esta función en el sistema de captura electrónica de datos (CED), a menos que se indique lo contrario, completará un registro de caso eCRF. El registro de caso eCRF solo capturará los datos requeridos por el programa de eventos y procedimientos conforme al protocolo, a menos que sean recopilados por un sistema externo de captura no electrónica de datos (p. ej., laboratorio central). Los criterios de inclusión/exclusión y los eCRF de enrolamiento deben completarse solo cuando todos los datos de elegibilidad estén disponibles. El ingreso de datos debe realizarse de acuerdo con los lineamientos de llenado del CRF proporcionados por el Patrocinador. Tras el ingreso de los datos, un monitor del estudio puede realizar una verificación de los datos fuente. Se realizarán consultas manuales o generadas por el sistema en el sistema CED a medida que el monitor del estudio o el personal de OrsoBio identifiquen discrepancias en los datos. El investigador del centro, el coordinador del centro u otra persona designada es responsable de responder a las consultas de manera oportuna, dentro del sistema, ya sea confirmando que los datos son correctos o actualizando la entrada original, e indicando el motivo de la actualización (p. ej., error en el ingreso de datos). Las entradas originales, así como cualquier cambio en los campos de datos, se almacenarán en el rastro de auditoría del sistema. Se espera que el investigador principal supervise regularmente los datos ingresados en el sistema CED a lo largo de todo el estudio para garantizar su calidad e integridad. Como mínimo, antes de cualquier punto intermedio, final o de otra naturaleza (según las instrucciones de OrsoBio), el investigador aplicará su firma electrónica para confirmar que los formularios han sido revisados y que las entradas reflejan con exactitud la información de los documentos fuente. Al finalizar el estudio, OrsoBio proporcionará al investigador del centro una copia de archivo de solo lectura -de los datos introducidos. Este archivo debe almacenarse de acuerdo con los requisitos de conservación de registros descritos en la Sección 9.1.6.

9.1.8. Inspecciones del investigador

El investigador pondrá todos los documentos fuente y otros registros de este estudio a disposición de los supervisores del estudio designados por OrsoBio, del IRB/CEI o de los inspectores de las autoridades reguladoras o sanitarias.

9.1.9. Cumplimiento del protocolo

El investigador es responsable de garantizar que el estudio se lleve a cabo de acuerdo con los procedimientos y evaluaciones descritos en este protocolo.

9.2. Responsabilidades del Patrocinador

9.2.1. Enmiendas al protocolo

Las enmiendas al protocolo, excepto las destinadas a reducir el riesgo inmediato para los sujetos del estudio, solo podrán ser realizadas por OrsoBio. El investigador debe presentar todas las



enmiendas al protocolo ante el IRB/CEI de acuerdo con los requerimientos locales y recibir la aprobación documentada por parte del IRB/CEI antes de que las enmiendas puedan ser implementadas.

9.2.2. Informe del estudio y publicaciones

Se elaborará un informe del estudio clínico y se entregará a la(s) agencia(s) reguladora(s) cuando corresponda. OrsoBio se asegurará de que el informe cumpla con los estándares establecidos en las Directrices de la ICH sobre la estructura y el contenido de los informes de estudios clínicos (E3). Tenga en cuenta que, en determinados casos, puede elaborarse un informe resumido.

Los resultados se presentarán en el plazo de 1 año a partir de la fecha de la última visita global del último sujeto. Para los estudios con centros en la UE, los resultados se presentarán en el plazo de 1 año a partir de la fecha de finalización del estudio en la UE.

Una vez concluido el estudio y previa autorización por escrito de OrsoBio, los investigadores de este estudio podrán comunicar, presentar de manera oral o publicar en revistas científicas u otros medios académicos solo cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Los resultados del estudio en su totalidad hayan sido divulgados públicamente por parte de OrsoBio o con su consentimiento en forma de resumen, manuscrito o presentación, o después de 2 años de que el estudio haya finalizado en todos los centros de investigación.
- El investigador enviará a OrsoBio cualquier propuesta de publicación o presentación junto con la respectiva revista científica o foro de presentación al menos 30 días antes del envío de la publicación o presentación.
- Ninguna comunicación, presentación o publicación de este tipo incluirá información confidencial de OrsoBio (ver Sección 9.1.5).
- El investigador cumplirá con la petición de OrsoBio de eliminar las referencias a su información confidencial (salvo los resultados del estudio) en cualquier artículo o presentación, y se compromete a retener la publicación o presentación durante 60 días más para obtener la protección de patente si se considera necesario.

9.3. Responsabilidades conjuntas del investigador/Patrocinador

9.3.1. Informes de pagos

Se les podrá solicitar a los investigadores y a su personal del estudio que presten servicios realizados dentro del marco de este Protocolo (p. ej., asistencia a reuniones de investigadores). Si así lo exigen los requisitos legales y reglamentarios aplicables, OrsoBio capturará y revelará a las agencias federales y estatales todos los gastos pagados o reembolsados por dichos servicios, incluyendo los pagos de estudios clínicos, los gastos o reembolsos de comidas y/o viajes, los honorarios de consultoría y cualquier otra transacción de valor.



F
L.

BR
CAS

9.3.2. Acceso a la información para monitoreo

De acuerdo con la normativa y las directrices, el monitor del estudio debe tener acceso directo a la documentación fuente del investigador y a cualquier registro del sujeto para verificar el cumplimiento del protocolo y la exactitud de los datos registrados en el eCRF. El monitor del estudio es responsable de la revisión rutinaria de los Formularios de reporte de caso/formularios eCRF en intervalos regulares durante todo el estudio para verificar el cumplimiento del protocolo y la integridad, coherencia y exactitud de los datos que se introducen en ellos. El investigador se compromete a cooperar con el monitor del estudio para garantizar la resolución de cualquier problema detectado a través de cualquier tipo de supervisión (central, externa, en el sitio).

9.3.3. Acceso a la información para auditorías o inspecciones

Los representantes de las autoridades reguladoras o de OrsoBio podrán realizar inspecciones o auditorías del estudio clínico. Si el investigador recibe notificación de una inspección por parte de una autoridad reguladora, este se compromete a notificarlo inmediatamente al monitor del estudio de OrsoBio. El investigador se compromete a facilitar a los representantes de una agencia reguladora o de OrsoBio el acceso a los registros, instalaciones y personal para la conducción efectiva de cualquier inspección o auditoría.

9.3.4. Interrupción del estudio

OrsoBio se reserva el derecho de finalizar el estudio en cualquier momento, y el investigador tiene derecho de finalizar el estudio en su centro. Si fuera necesario, ambas partes organizarán los procedimientos de interrupción y lo notificarán a la(s) autoridad(es) reguladora(s) correspondiente(s) y al IRB/CEI. Al finalizar el estudio, OrsoBio y el investigador velarán por que se tenga debidamente en cuenta la protección de los intereses de los sujetos.

G

F

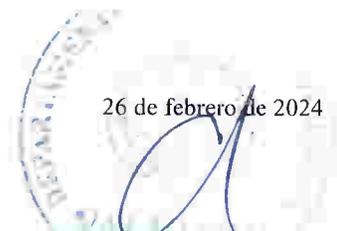
3i

SK



10. REFERENCIAS

- Ahmad, Z., P. Banerjee, S. Hamon, K. C. Chan, A. Bouzelmat, W. J. Sasiela, R. Pordy, S. Mellis, H. Dansky, D. A. Gipe and R. L. Dunbar (2019). "Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia." Circulation **140**(6): 470-486.
- Ahmad, Z., R. Pordy, D. J. Rader, D. Gaudet, S. Ali, C. Gonzaga-Jauregui, M. P. Ponda, B. Shumel, P. Banerjee and R. L. Dunbar (2021). "Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With Evinacumab in Subjects With High and Severe Hypertriglyceridemia." J Am Coll Cardiol **78**(2): 193-195.
- Beheshti, S. O., C. M. Madsen, A. Varbo and B. G. Nordestgaard (2020). "Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects." J Am Coll Cardiol **75**(20): 2553-2566.
- Bouhairie, V. E. and A. C. Goldberg (2015). "Familial hypercholesterolemia." Cardiol Clin **33**(2): 169-179.
- Christian, J. B., N. Bourgeois, R. Snipes and K. A. Lowe (2011). "Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults." Am J Cardiol **107**(6): 891-897.
- Cuchel, M., E. A. Meagher, H. du Toit Theron, D. J. Blom, A. D. Marais, R. A. Hegele, M. R. Averna, C. R. Sirtori, P. K. Shah, D. Gaudet, C. Stefanutti, G. B. Vigna, A. M. Du Plessis, K. J. Propert, W. J. Sasiela, L. T. Bloedon, D. J. Rader and F. H. L. S. i. Phase 3 Ho (2013). "Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study." Lancet **381**(9860): 40-46.
- Defesche, J. C., S. S. Gidding, M. Harada-Shiba, R. A. Hegele, R. D. Santos and A. S. Wierzbicki (2017). "Familial hypercholesterolaemia." Nat Rev Dis Primers **3**: 17093.
- Griffett, K., M. Hayes, G. Bedia-Diaz, K. Appourchaux, R. Sanders, M. P. Boeckman, T. Koelblen, J. Zhang, I. G. Schulman, B. Elgandy and T. P. Burris (2022). "Antihyperlipidemic Activity of Gut-Restricted LXR Inverse Agonists." ACS Chem Biol **17**(5): 1143-1154.
- Griffett, K., L. A. Solt, D. El-Gendy Bel, T. M. Kamenecka and T. P. Burris (2013). "A liver-selective LXR inverse agonist that suppresses hepatic steatosis." ACS Chem Biol **8**(3): 559-567.
- Griffett, K., R. D. Welch, C. A. Flaveny, G. R. Kolar, B. A. Neuschwander-Tetri and T. P. Burris (2015). "The LXR inverse agonist SR9238 suppresses fibrosis in a model of non-alcoholic steatohepatitis." Mol Metab **4**(4): 353-357.
- Hambrecht, E., U. Deuschle, C. Gege, O. Kinzel, M. Albers, D. H. Krol, M. Birkel and C. Kremoser (2017). LXR inverse agonists demonstrate liver lipid lowering effects through multiple mechanisms in rodent models of NASH and in human hepatocytes. The International Liver Congress. Amsterdam, The Netherlands.



Handwritten initials in blue ink, possibly 'JL'.

Handwritten initials in blue ink, possibly 'SR'.

Handwritten signature in blue ink.

Handwritten initials in blue ink, possibly 'ORSO'.

- Janowski, B. A., M. J. Grogan, S. A. Jones, G. B. Wisely, S. A. Kliewer, E. J. Corey and D. J. Mangelsdorf (1999). "Structural requirements of ligands for the oxysterol liver X receptors LXRalpha and LXRbeta." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(1): 266-271.
- Janowski, B. A., P. J. Willy, T. R. Devi, J. R. Falck and D. J. Mangelsdorf (1996). "An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR alpha." Nature **383**(6602): 728-731.
- Lambert, J. E., M. A. Ramos-Roman, J. D. Browning and E. J. Parks (2014). "Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease." Gastroenterology **146**(3): 726-735.
- Lang, W. and W. H. Frishman (2019). "Angiopoietin-Like 3 Protein Inhibition: A New Frontier in Lipid-Lowering Treatment." Cardiol Rev **27**(4): 211-217.
- Lawitz, E. J., A. Coste, F. Poordad, N. Alkhoury, N. Loo, B. J. McColgan, J. M. Tarrant, T. Nguyen, L. Han, C. Chung, A. S. Ray, J. G. McHutchison, G. M. Subramanian, R. P. Myers, M. S. Middleton, C. Sirlin, R. Loomba, E. Nyangau, M. Fitch, K. Li and M. Hellerstein (2018). "Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor GS-0976 for 12 Weeks Reduces Hepatic De Novo Lipogenesis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis." Clin Gastroenterol Hepatol **16**(12): 1983-1991.e1983.
- Luirink, I. K., J. Determeijer, B. A. Hutten, A. Wiegman, E. Bruckert, C. P. Schmitt and J. W. Groothoff (2019). "Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review." J Clin Lipidol **13**(1): 31-39.
- McGowan, M. P., S. H. Hosseini Dehkordi, P. M. Moriarty and P. B. Duell (2019). "Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia." J Am Heart Assoc **8**(24): e013225.
- Neuschwander-Tetri, B. A. (2010). "Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites." Hepatology **52**(2): 774-788.
- Ong, J. P. and Z. M. Younossi (2007). "Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH." Clin Liver Dis **11**(1): 1-16, vii.
- Raal, F. J., G. K. Hovingh and A. L. Catapano (2018). "Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies." Atherosclerosis **277**: 483-492.
- Raal, F. J., R. S. Rosenson, L. F. Reeskamp, G. K. Hovingh, J. J. P. Kastelein, P. Rubba, S. Ali, P. Banerjee, K. C. Chan, D. A. Gipe, N. Khilli, R. Pordey, D. M. Weinreich, G. D. Yancopoulos, Y. Zhang and D. Gaudet (2020). "Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia." N Engl J Med **383**(8): 711-720.
- Retterstol, K., I. Narverud, R. Selmer, K. E. Berge, I. V. Osnes, S. M. Ulven, B. Halvorsen, P. Aukrust, K. B. Holven and P. O. Iversen (2017). "Severe hypertriglyceridemia in Norway: prevalence, clinical and genetic characteristics." Lipids Health Dis **16**(1): 115.
- Rosenson, R. S., D. Gaudet, C. M. Ballantyne, S. J. Baum, J. Bergeron, E. E. Kershaw, P. M. Moriarty, P. Rubba, D. C. Whitcomb, P. Banerjee, A. Gewitz, C. Gonzaga-Jauregui, J.



CRAS

- McGinniss, M. P. Ponda, R. Porady, J. Zhao and D. J. Rader (2023). "Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: a phase 2 randomized trial." Nat Med **29**(3): 729-737.
- Santos, R. D., S. S. Gidding, R. A. Hegele, M. A. Cuchel, P. J. Barter, G. F. Watts, S. J. Baum, A. L. Catapano, M. J. Chapman, J. C. Defesche, E. Folco, T. Freiburger, J. Genest, G. K. Hovingh, M. Harada-Shiba, S. E. Humphries, A. S. Jackson, P. Mata, P. M. Moriarty, F. J. Raal, K. Al-Rasadi, K. K. Ray, Z. Reiner, E. J. Sijbrands, S. Yamashita and P. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia (2016). "Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel." Lancet Diabetes Endocrinol **4**(10): 850-861.
- Scherer, J., V. P. Singh, C. S. Pitchumoni and D. Yadav (2014). "Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update." J Clin Gastroenterol **48**(3): 195-203.
- Tarugi, P., S. Bertolini and S. Calandra (2019). "Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) deficiency and familial combined hypolipidemia." J Biomed Res **33**(2): 73-81.
- Underberg, J. A., C. P. Cannon, D. Larrey, L. Makris, D. Blom and H. Phillips (2020). "Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER)." J Clin Lipidol **14**(6): 807-817.
- Vernon, G., A. Baranova and Z. M. Younossi (2011). "Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults." Aliment Pharmacol Ther **34**(3): 274-285.

Handwritten marks on the right side of the page, including a circled asterisk, a signature, and the text "CNS".



11. ANEXOS

Anexo 1. **Página de firma del investigador**

ORSOBIO, INC.
2671 Marshall Drive
Palo Alto, CA, 94303, EE. UU.

RECONOCIMIENTO DEL ESTUDIO

Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.

2716-CL-102, Enmienda 1: 26 de febrero de 2024

Este protocolo ha sido aprobado por OrsoBio, Inc. La siguiente firma documenta esta aprobación.

Ryan S. Huss, MD (en letra molde)
vicepresidente de Desarrollo Clínico y
Operaciones

Firma

Fecha

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

He leído el protocolo, incluyendo todos los anexos, y estoy de acuerdo en que contiene todos los detalles necesarios para que tanto mi personal como yo llevemos a cabo este estudio tal como se describe. Llevaré a cabo este estudio como se indica en el presente documento y haré un esfuerzo razonable para completarlo en el plazo designado.

Proporcionaré a todo el personal del estudio bajo mi supervisión copias del protocolo y acceso a toda la información proporcionada por OrsoBio, Inc. Revisaré este material con ellos para asegurarme de que están plenamente informados sobre los fármacos y el estudio.

Nombre del investigador principal (en
letra molde)

Firma

Fecha



Anexo 2. Evaluación del riesgo de pandemia y plan de mitigación

Durante una pandemia en curso, se han identificado para este estudio riesgos potenciales asociados a que los sujetos no puedan asistir a las visitas del estudio.

Estos riesgos pueden resumirse del siguiente modo:

1) Suministro de fármacos del estudio a los sujetos y centros:

- a) Es posible que los sujetos no puedan volver al centro durante varias visitas para obtener el fármaco del estudio, o que el centro no pueda aceptar ninguna visita de sujetos. Sin los fármacos del estudio, el sujeto no podría seguir recibiendo el fármaco del estudio conforme al protocolo.

Plan de mitigación: los suministros del fármaco del estudio pueden ser proporcionados al sujeto desde el centro sin una visita a la clínica, una vez que se confirme que el sujeto puede continuar de forma segura con el fármaco del estudio según el criterio del investigador principal. Debe realizarse una visita de estudio a distancia, por teléfono o videoconferencia, antes del reabastecimiento remoto del fármaco del estudio. A la mayor brevedad posible, el centro programará las visitas en persona de los sujetos y retomará el calendario habitual de evaluaciones del protocolo. Se puede utilizar un servicio de mensajería certificado para enviar el fármaco del estudio desde los centros del estudio a los sujetos, si lo permite el comité de ética local/el Comité de Revisión Institucional/la autoridad reguladora, según corresponda, y con la aprobación del Patrocinador.

- b) Los envíos del fármaco del estudio podrían retrasarse por problemas de transporte. Sin el fármaco del estudio, el sujeto no podría seguir recibiendo el fármaco del estudio conforme al protocolo.

Plan de mitigación: el inventario de fármaco del estudio del centro debe vigilarse estrechamente. El personal del centro debe notificar al Patrocinador o a su delegado si prevén escasez en el inventario de fármaco del estudio o si se produce alguna interrupción en el servicio de envío local. El Patrocinador seguirá controlando el inventario en el almacén del fármaco del estudio y en los centros de investigación. Los envíos manuales se activarán cuando sea necesario.

2) Control y seguimiento de la seguridad de los sujetos:

- a) Es posible que los sujetos no puedan o no quieran acudir al centro de investigación para las visitas programadas conforme al protocolo.

Plan de mitigación: para los sujetos que no puedan o no deseen visitar el centro de investigación para sus visitas de estudio programadas conforme al protocolo, el investigador principal o un delegado cualificado realizará una visita de estudio a distancia, por teléfono o videoconferencia, para evaluar al sujeto dentro de la ventana de fechas objetivo para la visita, siempre que sea posible. Durante la visita de estudio a distancia, se revisará como mínimo la siguiente información:

- i) Confirmar si el sujeto ha experimentado algún evento adverso (EA)/evento adverso serio (EAS)/situación especial (incluyendo embarazo) y realizar un seguimiento de los EA/EAS no resueltos.
 - ii) Revisar la lista actual de medicamentos concomitantes y documentar cualquier nuevo medicamento concomitante.
 - iii) Si procede, confirmar que se han completado y enviado los cuestionarios del diario electrónico y los resultados comunicados por los sujetos.
 - iv) Si procede, confirmar que el suministro del fármaco del estudio del sujeto es suficiente para durar hasta la siguiente fecha de visita prevista. Si es necesario reabastecer el fármaco del estudio, se hará según lo descrito anteriormente en (1).
 - v) Si corresponde, recordarle al sujeto que mantenga la dosificación actual y que conserve todos los kits del fármaco del estudio dispensados para su devolución en la próxima visita al centro.
- b) Es posible que los sujetos no puedan o no quieran desplazarse al centro para las evaluaciones programadas (p. ej., recolecciones de sangre de seguridad); por lo tanto, es posible que no se envíen muestras para los análisis del laboratorio central.

Plan de mitigación: se puede recurrir a laboratorios locales u otros proveedores, según corresponda, para monitorear la seguridad del sujeto hasta que este pueda regresar al centro para su seguimiento habitual conforme al protocolo. Cualquier cambio en la parte que realiza las evaluaciones de laboratorio para el estudio debido a la pandemia, se documentará conforme corresponda. La prueba de embarazo puede realizarse utilizando una prueba de embarazo casera en orina, en caso de que no sea posible realizar una prueba de embarazo en un laboratorio local.

- c) Es posible que los sujetos no puedan o no quieran asistir a la visita del estudio para firmar una versión actualizada del formulario de consentimiento informado.

Plan de mitigación: el personal del centro seguirá su proceso de consentimiento aprobado y seguirá cumpliendo con el comité de ética local/Comité de Revisión Institucional, así como con las leyes y regulaciones nacionales. Se permitirá el consentimiento a distancia si ha sido aprobado por el Comité de ética local/Comité de Revisión Institucional. El proceso de consentimiento se documentará y confirmará mediante el procedimiento normal de consentimiento lo antes posible.

3) Protocolo y monitoreo del cumplimiento:

- a) Pueden producirse desviaciones del protocolo en caso de que las visitas programadas no puedan realizarse según lo previsto en el protocolo.



CAS

Plan de mitigación: si no es posible completar un procedimiento requerido, deberá realizarse una visita no programada lo antes posible cuando las condiciones lo permitan. La situación debe registrarse y explicarse como una desviación del protocolo. Cualquier visita perdida de un sujeto o desviación del protocolo debido a la pandemia debe notificarse en el eCRF y describirse en el informe del estudio clínico. Cualquier visita de estudio a distancia que se realice en lugar de visitas clínicas debido a la pandemia se documentará como una desviación del protocolo relacionada con la pandemia.

- b) Puede que los supervisores del estudio sean incapaces de llevar a cabo la revisión o verificación de los datos fuente, llevar a cabo la contabilidad del fármaco del estudio o evaluar el cumplimiento del protocolo y de las Buenas Prácticas Clínicas. Esto puede provocar retrasos en la verificación de los datos fuente, un aumento de las desviaciones del protocolo o un infrareporte de los EA.

Plan de mitigación: el monitor del estudio se mantendrá en estrecha comunicación con el centro para garantizar la introducción de datos y la resolución de consultas. La verificación de los datos fuente a distancia puede organizarse si lo permiten la normativa local y el Plan de Monitoreo del Estudio. El monitor del estudio deberá remitirse al Plan de Monitoreo del Estudio para obtener los lineamientos sobre cómo realizar una visita de supervisión fuera de las instalaciones. El personal del estudio deberá guardar y documentar todas las comunicaciones pertinentes en los archivos del estudio. El estado de los centros que no pueden aceptar visitas de monitoreo y/o sujetos de manera presencial debe rastrearse de forma centralizada y actualizarse periódicamente.

4) Datos faltantes e integridad de los datos:

Puede haber una mayor cantidad de datos faltantes debido a que los sujetos faltan a las visitas/evaluaciones. Esto podría repercutir en el análisis y la interpretación de los datos clínicos del estudio.

Plan de mitigación: se evaluarán y documentarán minuciosamente las implicaciones de una pandemia en los aspectos metodológicos del estudio, y se tomarán las medidas pertinentes según proceda (p. ej., modificación del plan de análisis estadístico) y de acuerdo con las directrices de las autoridades reguladoras. En general, el informe del estudio clínico describirá el impacto de la pandemia en la capacidad de interpretación de los datos del estudio.

Los riesgos serán evaluados continuamente y se aplicarán medidas temporales para mitigarlos dentro del marco de un plan de mitigación, como se ha descrito anteriormente. Estas medidas serán comunicadas a las partes interesadas pertinentes según corresponda, y tienen por objeto proporcionar métodos alternativos que garanticen la evaluación y valoración de la seguridad de los sujetos que sean enrolados en este estudio.

Dado que estos riesgos potenciales se consideran mitigados con la aplicación de estas medidas, la evaluación del riesgo-beneficio esperado de TLC-2716 en los sujetos del estudio permanece inalterada.



Handwritten notes and signatures in blue ink on the right margin, including a large 'A', '3L', 'JSE', and 'CNS'.

Anexo3. Precauciones durante el embarazo, definición de edad fértil y requisitos anticonceptivos

1) Definiciones

a. Definición de edad fértil

A efectos de este estudio, se considera que un sujeto asignado al sexo femenino al nacer está en edad fértil desde el inicio de la pubertad (estadio 2 de Tanner) hasta la posmenopausia, a menos que sea permanentemente estéril o tenga una insuficiencia ovárica médicamente documentada.

Se considera que los sujetos asignados al sexo femenino al nacer se encuentran en estado posmenopáusico cuando tienen al menos 54 años y han dejado de tener la menstruación durante al menos 12 meses sin una causa alternativa. Además, los sujetos asignados al sexo femenino al nacer menores de 54 años con amenorrea de al menos 12 meses también pueden considerarse posmenopáusicos si su nivel de hormona folículo-estimulante (HSF) se encuentra en el rango posmenopáusico y no utilizan anticonceptivos hormonales ni terapia hormonal sustitutiva. La esterilización permanente incluye la histerectomía, la ooforectomía bilateral o la salpingectomía bilateral en un sujeto asignado al sexo femenino al nacer de cualquier edad.

b. Definición de fertilidad en un sujeto al que se le asigna sexo masculino al nacer

Para efectos de este estudio, un sujeto asignado al sexo masculino al nacer se considera fértil después del inicio de la pubertad, a menos que el sujeto sea permanentemente estéril por orquiectomía bilateral o documentación médica.

2) Requisitos anticonceptivos para sujetos asignados al sexo femenino al nacer y en edad fértil

a. Efectos del fármaco del estudio en el embarazo y la anticoncepción hormonal

TLC-2716 está contraindicado en el embarazo ya que se ha demostrado un efecto malformativo con base en datos no clínicos. Aunque el TLC-2716 no induce el metabolismo de sustratos de CYP3A4 en humanos ni afecta las actividades de otras enzimas CYP *in vitro* (para más detalles, ver el MI de TLC-2716), no se ha evaluado el efecto de TLC-2716 (o de su metabolito principal) en el metabolismo de los anticonceptivos hormonales en humanos. Por lo tanto, la anticoncepción hormonal no se recomienda como único método anticonceptivo utilizado por un sujeto en edad fértil. Para información adicional, consulte la última versión del MI de TLC-2716.

b. Requisitos anticonceptivos para sujetos asignados al sexo femenino al nacer y en edad fértil

La inclusión de sujetos asignados al sexo femenino al momento de nacer y en edad fértil requiere del uso de métodos anticonceptivos altamente eficaces con una tasa de fracaso inferior al 1 % anual (ver a continuación). Deben tener una prueba de embarazo en suero negativa en la Selección y una prueba de embarazo negativa en la visita de Valoración Inicial/Día 1 antes de la aleatorización. Posteriormente, se realizarán pruebas de embarazo según se especifica en la tabla de procedimientos del estudio (Tabla 1).

Handwritten initials: G, P, J.

Handwritten initials: BK.

Handwritten initials: CAS.



La duración de la anticoncepción requerida para los sujetos asignados al sexo femenino al nacer y en edad fértil en este estudio clínico debe comenzar desde la Visita de Selección hasta 21 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio.

Los sujetos asignados al sexo femenino al nacer y en edad fértil deben aceptar uno de los siguientes métodos anticonceptivos:

Abstinencia completa de relaciones sexuales con potencial reproductivo. La abstinencia es un método anticonceptivo aceptable solo cuando se ajusta al estilo de vida preferido y habitual del sujeto.

O

Uso constante y correcto de uno de los siguientes métodos anticonceptivos:

- Anticonceptivo hormonal, oral o implantable
- Dispositivo intrauterino (DIU) hormonal o no hormonal
- Oclusión tubárica bilateral (previa evaluación médica del éxito quirúrgico)
- Vasectomía en la pareja asignada al sexo masculino al nacer (previa evaluación médica del éxito quirúrgico)

Además de lo anterior, el sujeto y/o sus parejas también deben utilizar un método de barrera (p. ej., preservativos, diafragma) hasta 21 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio.

La inclusión de métodos anticonceptivos en esta lista de métodos permitidos no implica que el método esté aprobado en ningún país o región. Los métodos solo deben utilizarse si están aprobados localmente.

Los sujetos asignados al sexo femenino al nacer y en edad fértil también deben abstenerse de la donación de óvulos y la fecundación in vitro durante el tratamiento y hasta el final del requisito de anticoncepción.

3) Requisitos de anticoncepción para sujetos asignados al sexo masculino al nacer

Es teóricamente posible que la pareja que ha sido asignada al sexo femenino al nacer alcance una concentración sistémica relevante del fármaco del estudio por exposición al líquido seminal del sujeto, y esto suponga un riesgo potencial para un embrión/feto. Un sujeto asignado al sexo masculino al nacer que tenga una pareja asignada al sexo femenino al nacer y en edad fértil debe utilizar preservativos durante el tratamiento y hasta 21 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio. Si la pareja asignada al sexo femenino al nacer y en edad fértil no está embarazada, también deben tenerse en cuenta recomendaciones anticonceptivas adicionales.



Los sujetos asignados al sexo masculino al nacer también deben abstenerse de donar espermatozoides durante el tratamiento y hasta el final del requisito de anticoncepción.

4) Métodos anticonceptivos inaceptables

Los métodos anticonceptivos inaceptables incluyen la abstinencia periódica (p. ej., métodos de calendario, de ovulación, sintotérmicos, postovulatorios), la abstinencia (coitus interruptus), uso único de espermicidas y el método de amenorrea de la lactancia. El preservativo femenino y el masculino no deben utilizarse juntos.

5) Procedimientos a seguir en caso de embarazo

Los sujetos asignados al sexo femenino al nacer deberán notificar al investigador si se quedan embarazadas o sospechan estarlo en cualquier momento desde el inicio del estudio hasta 21 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio. El fármaco del estudio debe suspenderse inmediatamente en caso de embarazo.

Los sujetos asignados al sexo masculino al nacer cuya pareja haya quedado embarazada o sospeche que lo está desde el inicio del estudio hasta 21 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio, también deben comunicar la información al investigador. En este caso, el fármaco del estudio debe suspenderse inmediatamente.

G
P
Li

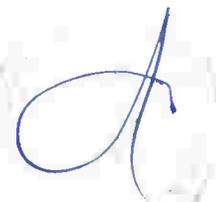
JR



CAS

OLXEL MIS
SM TEXTO

DEPARTAMENT



CMS

APÉNDICE 3

Protocolo de Investigación

Versión Cegada

G

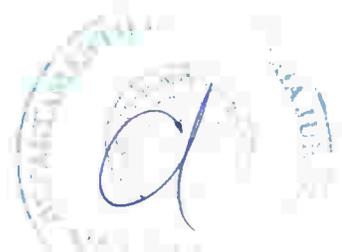
R

sh



CRAS JSR

© 2012 Pearson Education, Inc. All rights reserved. This publication is protected by copyright. Any unauthorized use or distribution of this work is prohibited. For more information, contact Pearson Education, Inc., 501 Boylston Street, Boston, MA 02116.



STW



PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO

Título del estudio: Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Patrocinador:



Número IND:

Número EudraCT:

**Identificador de
ClinicalTrials.gov:**

ID del Protocolo:

**Información de
contacto:**



**Versión/fecha del
Protocolo:**

Este estudio se llevará a cabo de conformidad con este Protocolo y de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que son coherentes con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del Consejo Internacional de Armonización (ICH), COFEPRIS y los requisitos normativos aplicables.

DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

La información contenida en este documento, incluidos los datos no publicados, es propiedad o está bajo el control de OrsoBio, Inc. y se le proporciona de forma confidencial como investigador, posible investigador o consultor, para revisión por parte de usted, su personal y un Comité de Revisión Institucional o comité de ética independiente según corresponda. La información solo podrá ser utilizada por usted con relación a los ensayos clínicos autorizados del medicamento en investigación descrito en el Protocolo. Usted no divulgará ninguna información incluida en este documento sin autorización escrita de OrsoBio, Inc., excepto en la medida que sea necesario para obtener el consentimiento informado de aquellas personas a las que se les pueda administrar el medicamento en investigación.



J

F

JK

JK

C145

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	2
LISTA DE TABLAS EN EL TEXTO	5
LISTA DE FIGURAS EN EL TEXTO	5
LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	6
SINOPSIS DEL PROTOCOLO	10
ESQUEMA DEL ESTUDIO	20
TABLA DE PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	21
1. INTRODUCCIÓN	26
1.1. Antecedentes	26
1.1.1. Dislipidemias severas	26
1.1.2. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)	27
1.2. TLC-2716	29
1.2.1. Información general	29
1.2.2. Farmacología no clínica	29
1.2.3. Farmacocinética no clínica	30
1.2.4. Toxicología no clínica	30
1.2.5. Estudios clínicos de TLC-2716	31
1.3. Fundamento de este estudio	32
1.4. Fundamento para la selección de la dosis de TLC-2716	33
1.5. Evaluación de riesgos y beneficios del estudio	33
1.6. Conformidad	35
2. OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN	36
3. DISEÑO DEL ESTUDIO	37
3.1. Resumen del diseño del estudio	37
3.2. Tratamientos del estudio	37
3.3. Duración de la intervención	37
3.4. Criterios de interrupción	37
3.4.1. Interrupción del fármaco del estudio	38
3.4.2. Pérdida en el seguimiento	38
3.5. Definiciones de "tiempo" para el criterio de valoración primario y el fin de estudio	38
3.5.1. Criterio de valoración primario	38
3.5.2. Fin de estudio	39
3.6. Cuidados posteriores al estudio	39
3.7. Datos fuente	39
4. POBLACIÓN DE SUJETOS	40
4.1. Número de sujetos y selección	40
4.1.1. Reemplazo de sujetos	40
4.2. Criterios de inclusión	40
4.3. Criterios de exclusión	42
5. INTERVENCIONES DEL ESTUDIO Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES	45
5.1. Aleatorización, cegamiento y acceso al código de tratamiento	45
5.1.1. Aleatorización	45
5.1.2. Cegamiento	45
5.1.3. Procedimientos para romper el ciego en los códigos de tratamiento	45



5.2.	Descripción y manejo de TLC-2716	46
5.2.1.	Formulación	46
5.2.2.	Envasado y etiquetado.....	46
5.2.3.	Almacenamiento y manipulación	46
5.3.	Dosificación y administración de TLC-2716	47
5.4.	Medicamentos previos y concomitantes.....	47
5.4.1.	Medicamentos previos y concomitantes permitidos.....	47
5.4.2.	Medicamentos previos y concomitantes que están prohibidos o deben utilizarse con precaución.....	49
5.4.3.	Medicamentos que pueden resultar en una interacción medicamentosa farmacocinética con el TLC-2716.....	49
5.5.	Contabilidad del fármaco del estudio	51
5.5.1.	Devolución o desecho de fármacos del estudio	51
6.	PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	53
6.1.	Consentimiento informado	53
6.2.	Selección, enrolamiento de los sujetos y asignación del tratamiento	53
6.3.	Instrucciones para los procedimientos del estudio	54
6.3.1.	Eventos adversos	54
6.3.2.	Medicamentos concomitantes	54
6.3.3.	Altura, peso e IMC	54
6.3.4.	Signos vitales.....	54
6.3.5.	Examen físico.....	55
6.3.6.	Electrocardiogramas de 12 derivaciones	55
6.3.7.	Evaluaciones de laboratorio clínico.....	55
6.3.8.	Pruebas de embarazo	58
6.3.9.	Farmacocinética	58
6.3.10.	Evaluaciones farmacodinámicas	58
6.3.11.	Evaluaciones de biomarcadores exploratorios	59
6.3.12.	IRM	59
6.3.13.	Diario de dosificación	60
6.4.	Evaluaciones para la interrupción anticipada de la intervención del estudio o del estudio	60
6.4.1.	Evaluaciones para la interrupción anticipada de la intervención del estudio	60
6.4.2.	Evaluaciones para retiro anticipado.....	60
6.5.	Cuidados posteriores al estudio	60
6.6.	Almacenamiento de muestras.....	60
6.7.	Visita no programada	60
7.	GESTIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD	62
7.1.	Definiciones de eventos adversos y eventos adversos serios	62
7.1.1.	Eventos adversos	62
7.1.2.	Eventos adversos serios.....	62
7.1.3.	Definiciones de eventos adversos específicos del protocolo	63
7.1.4.	Informes de situaciones especiales sobre el fármaco del estudio y medicamentos concomitantes OrsoBio	63
7.2.	Evaluación de eventos adversos y eventos adversos serios.....	64
7.2.1.	Evaluación de la causalidad de los fármacos y procedimientos del estudio	64
7.2.2.	Evaluación de la severidad	65
7.3.	Requisitos e instrucciones para la presentación de informes por parte de los investigadores	65
7.3.1.	Requisitos para los registros antes del inicio de la administración del fármaco del estudio	65
7.3.2.	Eventos adversos	65
7.3.3.	Eventos adversos serios.....	65

G
R
Q.
JK
cus



7.3.4.	Informes sobre situaciones especiales del fármaco del estudio	66
7.3.5.	Informes sobre medicamentos concomitantes	66
7.4.	Proceso de notificación de eventos adversos serios e informes sobre situaciones especiales	66
7.4.1.	Proceso de notificación de eventos adversos serios	66
7.4.2.	Proceso de información sobre situaciones especiales.....	67
7.5.	Requisitos de notificación de OrsoBio	68
7.6.	Anomalías clínicas de laboratorio y otras evaluaciones anormales como eventos adversos o eventos adversos serios	69
7.7.	Gestión de la toxicidad.....	70
7.7.1.	Seguimiento de la lesión hepática inducida por fármacos- (DILI).....	70
7.7.2.	Observación minuciosa	71
7.7.3.	Suspensión de medicamentos del estudio.....	71
8.	CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.....	73
8.1.	Objetivos del análisis y criterios de valoración	73
8.2.	Análisis previstos	73
8.2.1.	Análisis final	73
8.3.	Convenciones de análisis	73
8.3.1.	Grupos de análisis	73
8.3.2.	Convenciones para el manejo de datos.....	74
8.4.	Disposición del análisis de la población de sujetos	74
8.5.	Análisis de características demográficas y de referencia	74
8.6.	Análisis de eficacia	74
8.7.	Análisis de biomarcadores	75
8.7.1.	Análisis exploratorio	75
8.8.	Análisis de seguridad	75
8.8.1.	Grado de exposición.....	75
8.8.2.	Eventos adversos.....	75
8.8.3.	Evaluaciones de laboratorio	76
8.9.	Otras evaluaciones de seguridad	76
8.10.	Análisis farmacocinético	76
8.11.	Análisis de biomarcadores	77
8.12.	Tamaño de la muestra	77
9.	RESPONSABILIDADES	78
9.1.	Responsabilidades del investigador.....	78
9.1.1.	Buenas Prácticas Clínicas.....	78
9.1.2.	Información financiera	78
9.1.3.	Revisión y aprobación del Comité de Revisión Institucional/Comité de Ética Independiente	78
9.1.4.	Consentimiento informado	78
9.1.5.	Confidencialidad	79
9.1.6.	Archivos del estudio y conservación de registros.....	79
9.1.7.	Formularios de reporte de caso.....	81
9.1.8.	Inspecciones del investigador.....	81
9.1.9.	Cumplimiento del protocolo.....	81
9.2.	Responsabilidades del Patrocinador	81
9.2.1.	Enmiendas al protocolo	81
9.2.2.	Informe del estudio y publicaciones.....	82
9.3.	Responsabilidades conjuntas del investigador/Patrocinador	82
9.3.1.	Informes de pagos	82
9.3.2.	Acceso a la información para monitoreo	83
9.3.3.	Acceso a la información para auditorías o inspecciones	83
9.3.4.	Interrupción del estudio.....	83

(Handwritten signatures and initials in blue ink)

10. REFERENCIAS..... 84
11. ANEXOS 87

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Página de firma del investigador 88
Anexo 2. Evaluación del riesgo de pandemia y plan de mitigación 89
Anexo 3. Precauciones durante el embarazo, definición de edad fértil y requisitos anticonceptivos 93

LISTA DE TABLAS EN EL TEXTO

Tabla 1. 2716-CL-102 Tabla de procedimientos de estudio 21
Tabla 2. Medicamentos previos y concomitantes permitidos 48
Tabla 3. Ejemplos de medicamentos concomitantes prohibidos (o utilizados con precaución) debido al potencial de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con el TLC-2716^a 50
Tabla 4. Analitos de laboratorio 57

LISTA DE FIGURAS EN EL TEXTO

Figura 1. 2716-CL-102 Esquema del estudio 20
Figura 2. Monitoreo durante el tratamiento que requiere observación minuciosa 70
Figura 3. Monitoreo durante el tratamiento que requiere la suspensión del fármaco del estudio 72

[Handwritten signatures and initials in blue ink]



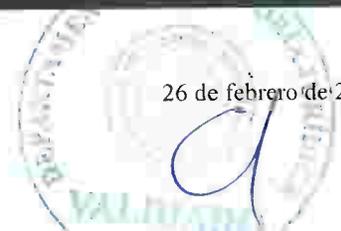


[Handwritten initials and marks in blue ink, including a large 'G', a checkmark, and other illegible scribbles.]

[Faint handwritten notes and a signature in blue ink at the bottom right of the page.]

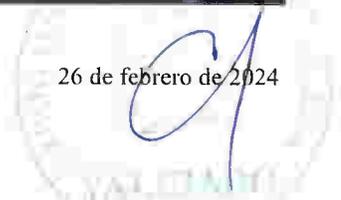


[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large stylized 'S', 'A', 'Z', and 'BR', and the text 'CNS' at the bottom.]





G
A
gr
JK



CRSS



G

R

3D

SK

CAAS



SINOPSIS DEL PROTOCOLO

OrsoBio, Inc.

<p>Título del estudio: Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.</p>													
<p>Número IND: este no es un estudio IND. Número EudraCT: no Aplica Identificador ClinicalTrials.gov: no disponible</p>													
<p>Centros de estudio previstos: Aproximadamente 5 centros clínicos en México</p>													
<p>Objetivos y criterios de valoración:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Objetivos primarios</th> <th>Criterios de valoración primarios</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Evaluar el efecto de TLC-2716 sobre los triglicéridos (TG) en ayunas en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Variación relativa (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 con respecto al valor inicial. </td> </tr> <tr> <th>Objetivos de seguridad</th> <th>Criterios de valoración de seguridad</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Evaluar la seguridad y tolerabilidad de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), incluidos los eventos adversos serios emergentes del tratamiento (EASET), los EAET que provocaron la interrupción del tratamiento y las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento, desde la valoración inicial hasta la Semana 4. </td> </tr> <tr> <th>Objetivos exploratorios</th> <th>Criterios de valoración exploratorios</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Evaluar los cambios en los lípidos en ayunas tras el tratamiento con TLC-2716 Evaluar los cambios en otros parámetros metabólicos, incluido el control glucémico. Evaluar los efectos farmacodinámicos (PD) del agonista inverso del receptor hepático X (LXR) por TLC-2716, medidos por parámetros metabólicos que incluyen lípidos en ayunas y biomarcadores de la lipogénesis <i>de novo</i> (DNL). Evaluar los efectos hepáticos del agonista inverso de LXR por TLC-2716, medidos por los cambios en la esteatosis hepática mediante la fracción de grasa por densidad protónica por resonancia magnética (MRI-PDFF) y los </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Cambios respecto a los valores iniciales en los lípidos en ayunas, incluidos los TG, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Cambios desde la valoración inicial en los parámetros glucémicos, incluida la glucosa en ayunas, la insulina y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Cambios desde la valoración inicial en los biomarcadores de la DNL Cambios con respecto a los valores iniciales en la fracción de grasa hepática y en los biomarcadores de lesión hepática y fibrosis (p. ej., prueba de fibrosis </td> </tr> </tbody> </table>		Objetivos primarios	Criterios de valoración primarios	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar el efecto de TLC-2716 sobre los triglicéridos (TG) en ayunas en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). 	<ul style="list-style-type: none"> Variación relativa (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 con respecto al valor inicial. 	Objetivos de seguridad	Criterios de valoración de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar la seguridad y tolerabilidad de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA. 	<ul style="list-style-type: none"> Incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), incluidos los eventos adversos serios emergentes del tratamiento (EASET), los EAET que provocaron la interrupción del tratamiento y las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento, desde la valoración inicial hasta la Semana 4. 	Objetivos exploratorios	Criterios de valoración exploratorios	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar los cambios en los lípidos en ayunas tras el tratamiento con TLC-2716 Evaluar los cambios en otros parámetros metabólicos, incluido el control glucémico. Evaluar los efectos farmacodinámicos (PD) del agonista inverso del receptor hepático X (LXR) por TLC-2716, medidos por parámetros metabólicos que incluyen lípidos en ayunas y biomarcadores de la lipogénesis <i>de novo</i> (DNL). Evaluar los efectos hepáticos del agonista inverso de LXR por TLC-2716, medidos por los cambios en la esteatosis hepática mediante la fracción de grasa por densidad protónica por resonancia magnética (MRI-PDFF) y los 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios respecto a los valores iniciales en los lípidos en ayunas, incluidos los TG, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Cambios desde la valoración inicial en los parámetros glucémicos, incluida la glucosa en ayunas, la insulina y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Cambios desde la valoración inicial en los biomarcadores de la DNL Cambios con respecto a los valores iniciales en la fracción de grasa hepática y en los biomarcadores de lesión hepática y fibrosis (p. ej., prueba de fibrosis
Objetivos primarios	Criterios de valoración primarios												
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar el efecto de TLC-2716 sobre los triglicéridos (TG) en ayunas en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). 	<ul style="list-style-type: none"> Variación relativa (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 con respecto al valor inicial. 												
Objetivos de seguridad	Criterios de valoración de seguridad												
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar la seguridad y tolerabilidad de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA. 	<ul style="list-style-type: none"> Incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), incluidos los eventos adversos serios emergentes del tratamiento (EASET), los EAET que provocaron la interrupción del tratamiento y las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento, desde la valoración inicial hasta la Semana 4. 												
Objetivos exploratorios	Criterios de valoración exploratorios												
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar los cambios en los lípidos en ayunas tras el tratamiento con TLC-2716 Evaluar los cambios en otros parámetros metabólicos, incluido el control glucémico. Evaluar los efectos farmacodinámicos (PD) del agonista inverso del receptor hepático X (LXR) por TLC-2716, medidos por parámetros metabólicos que incluyen lípidos en ayunas y biomarcadores de la lipogénesis <i>de novo</i> (DNL). Evaluar los efectos hepáticos del agonista inverso de LXR por TLC-2716, medidos por los cambios en la esteatosis hepática mediante la fracción de grasa por densidad protónica por resonancia magnética (MRI-PDFF) y los 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios respecto a los valores iniciales en los lípidos en ayunas, incluidos los TG, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Cambios desde la valoración inicial en los parámetros glucémicos, incluida la glucosa en ayunas, la insulina y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Cambios desde la valoración inicial en los biomarcadores de la DNL Cambios con respecto a los valores iniciales en la fracción de grasa hepática y en los biomarcadores de lesión hepática y fibrosis (p. ej., prueba de fibrosis 												

Handwritten signatures and initials:
 G
 P
 3/1
 JSR
 CAS

biomarcadores de lesión hepática y fibrosis. <ul style="list-style-type: none">• Caracterizar la farmacocinética (PK) de TLC-2716, sus metabolitos y las relaciones dosis y/o exposición-respuesta para los marcadores de PD.	hepática mejorada [ELF], fragmentos de citoqueratina [CK]-18)). <ul style="list-style-type: none">• Parámetros PK de TLC-2716 y sus metabolitos: $AUC_{última}$, AUC_{inf} [dosis única], $\%AUC_{exp}$ [dosis única], CL/F [dosis única], AUC_{tau} [dosis múltiple], C_{tau} [dosis múltiple], CL_{ss}/F [dosis múltiple], y V_z/F, $C_{máx}$, $T_{máx}$, $C_{última}$, $T_{último}$, λ_z, CL/F, y $t_{1/2}$.
---	--

Diseño del estudio: Se trata de un estudio de Fase 2a aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y EHGNA evaluados mediante cambios en los TG en ayunas, esteatosis hepática por IRM y otros biomarcadores.

La participación en el estudio puede durar hasta 10 semanas aproximadamente, incluyendo un período de Selección de 4 semanas; un período de tratamiento de 4 semanas, durante el cual se administrarán los fármacos del estudio; y un período de seguimiento de 2 semanas. El periodo de Selección puede ampliarse en circunstancias especiales con la aprobación explícita del Monitor Médico de OrsoBio, Inc. (OrsoBio) (o la persona designada).

Los sujetos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión del estudio serán asignados aleatoriamente en una proporción 2:2:1:1 a los grupos de TLC-2716 de 6 mg, TLC-2716 de 12 mg, placebo de TLC-2716 de 6 mg o placebo de TLC-2716 de 12 mg, como se muestra en Figura 1.

Número de sujetos previstos: Hasta aproximadamente 30 sujetos en total

Población diana: Hombres y mujeres no embarazadas y no lactantes de entre 18 y 70 años, con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 28 kg/m²), con TG séricos en ayunas ≥ 350 mg/dL en la Selección, y un diagnóstico clínico de EHGNA/EHNA.

Criterios principales de elegibilidad:

Criterios de inclusión

Los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión que a continuación se enuncian para participar en el estudio:

1. Capacidad para comprender y firmar un formulario de consentimiento informado (ICF) por escrito, que debe obtenerse antes de iniciar los procedimientos del estudio.
2. Hombre o mujer entre 18 y 70 años, inclusive, en el momento de la Selección
3. $IMC \geq 28$ kg/m² en el momento de la Selección
4. TG en ayunas ≥ 350 mg/dL, con base en la media de dos evaluaciones dentro del periodo de Selección, separadas por ≥ 72 horas. Entre los 30 sujetos con TG en ayunas ≥ 350 mg/dL que se enrolarán en el estudio, se incluirá un máximo de aproximadamente 12 sujetos con

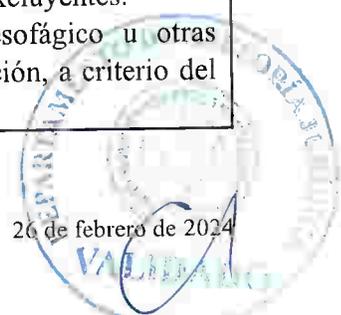
J
P
J
BR
CAS

- TG < 500 mg/dL en ayunas (por ejemplo, de 350 a 499 mg/dL). Los sujetos restantes (aproximadamente 18 sujetos) deben tener TG en ayunas \geq 500 mg/dL.
5. Sujetos sin Diabetes o sujetos con Diabetes y HbA1c < 9.5% al momento de la Selección.
 6. Los siguientes parámetros de laboratorio en la Selección:
 - a. Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) \geq 60 mL/min/1.73m², según la estimación de la ecuación de creatinina CKD-EPI.
 - b. Alanina aminotransferasa (ALT) < 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN)
 - c. Aspartato aminotransferasa (AST) < 3 x ULN
 - d. Cociente internacional normalizado (INR) \leq 1.2
 - e. Bilirrubina total < 1.2 x ULN
 - f. Recuento de plaquetas \geq 150,000/ μ L
 7. Un diagnóstico clínico de EHGNA/EHNA dentro de los últimos 5 años antes de la Selección basado en imágenes hepáticas históricas (p. ej., ecografía, IRM, tomografía computarizada [TC] o parámetro de atenuación controlada [PAC] mediante elastografía transitoria controlada por vibración \geq 250 dB/m), y sin pérdida de peso documentada > 5% entre la fecha de la imagen hepática histórica y la Selección.

O

Una biopsia hepática histórica dentro de los 5 años posteriores a la Selección congruente para EHGNA/EHNA sin cirrosis y sin pérdida de peso documentada > 5 % entre la fecha de la biopsia hepática histórica y la Selección.
 8. Sujetos normotensos o sujetos sin hipertensión no controlada, definida como presión arterial sistólica > 155 mmHg y/o presión arterial diastólica > 90 mmHg al momento de la selección.
 9. Un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones al momento de la Selección que sea normal o con anomalías que el investigador no considere clínicamente significativas
 10. Las mujeres en edad fértil (según se define en Anexo3) deben tener una prueba de embarazo en suero negativa en la Selección y una prueba de embarazo en orina negativa el Día 1 antes de la administración de la primera dosis del fármaco del estudio.
 11. Los hombres y mujeres en edad fértil que mantengan relaciones heterosexuales deben comprometerse a utilizar los métodos anticonceptivos especificados en el Protocolo (según se definen en Anexo3).
 12. Los sujetos varones deben abstenerse de donar esperma desde la aleatorización, durante todo el periodo del estudio y al menos 90 días posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio
 13. Las mujeres deben abstenerse de donar óvulos y de la fecundación in vitro durante al menos 90 días posteriores a la administración de la última dosis del fármaco del estudio.
 14. Dispuesto y capaz de cumplir todos los requisitos del estudio
- Criterios de exclusión
- Los sujetos no deben cumplir ninguno de los criterios de exclusión que a continuación se enuncian para participar en el estudio:
1. HbA1c \geq 9.5 % en la Selección

2. Pérdida de peso > 5 % durante los 90 días previos a la Selección.
3. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Las mujeres en periodo de lactancia deben interrumpir la lactancia antes de la administración del fármaco del estudio el Día 1.
4. Hombres que beban habitualmente más de 21 unidades de alcohol a la semana o mujeres que beban habitualmente más de 14 unidades de alcohol a la semana (una unidad equivale a 360 ml/12 oz de cerveza, 120 ml/4 oz de vino o 30 ml/1 oz de destilados); o abuso actual de alcohol que el investigador considere que pudiera interferir con el cumplimiento o la seguridad del sujeto.
5. Prueba positiva de drogas de abuso en la Selección, o abuso actual de sustancias que el investigador considere que pudieran interferir con el cumplimiento o la seguridad del sujeto. Los sujetos con un resultado positivo en la prueba de detección de drogas derivada de la prescripción de medicamentos opiáceos son elegibles, si la prescripción y el diagnóstico son revisados y aprobados por el investigador.
6. Prueba positiva de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), antígeno de superficie de la hepatitis B (VHB) (HBsAg), o evidencia de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) (anticuerpos VHC y ARN VHC positivos).
7. Antecedentes médicos de hepatopatía distinta de EHGNA/EHNA, incluidos, entre otros, enfermedad hepática alcohólica, trastornos autoinmunes (p. ej., colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune), hepatotoxicidad inducida por fármacos, enfermedad de Wilson, sobrecarga de hierro clínicamente significativa o deficiencia de alfa-1-antitripsina.
8. Cualquier antecedente de cirrosis o hepatopatía descompensada, incluyendo ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia por varices o Calificación Child-Pugh-Turcotte > 6 en la Selección.
9. Enfermedad cardiovascular inestable definida por cualquiera de los siguientes factores:
 - a. Angina inestable en los 6 meses previos a la Selección.
 - b. Infarto de miocardio, cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria en los 6 meses previos a la Selección.
 - c. Accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos a la Selección.
 - d. Valvulopatía obstructiva o miocardiopatía hipertrófica
 - e. Insuficiencia cardíaca congestiva (clase ≥ 2 según la New York Heart Association).
 - f. Desfibrilador o marcapasos implantado
 - g. Hipertensión descontrolada, definida como presión sanguínea sistólica >155 mmHg y/o presión sanguínea diastólica > 90 mmHg al momento de la Selección
10. Antecedentes de resección intestinal o afección malabsortiva que pueda limitar la absorción del fármaco del estudio. La apendicectomía y la colecistectomía no son excluyentes.
11. Presencia de úlcera péptica severa, enfermedad por reflujo gastroesofágico u otras afecciones hipersecretoras de ácido gástrico en el momento de la Selección, a criterio del investigador.



12. Cualquier intervención quirúrgica programada durante el periodo del ensayo, excluyendo las intervenciones quirúrgicas menores realizadas con anestesia local, a criterio del investigador.
13. Antecedentes de neoplasia maligna en los 5 años previos a la Selección, excepto carcinoma in situ de cuello uterino tratado adecuadamente, y/o cáncer de células escamosas, u otro cáncer de piel no melanoma localizado.
14. Antecedentes de alergia significativa a medicamentos, como anafilaxia o sensibilidad significativa a medicamentos, a criterio del investigador.
15. Hipersensibilidad conocida al fármaco del estudio, a sus metabolitos o a los excipientes de la formulación (ver Sección 5.2).
16. Presencia de cualquier condición médica que pudiera, a criterio del investigador, comprometer la capacidad del sujeto para participar en el estudio, incluyendo historial de abuso de sustancias o trastorno psiquiátrico, incluyendo cualquier sujeto que haya sido ingresado en un hospital psiquiátrico o haya tenido una visita a urgencias en los 2 años previos a la Selección.
17. Cualquier anomalía de laboratorio que, a criterio del investigador, pudiera afectar negativamente la seguridad del sujeto o impedir la evaluación de los resultados del estudio.
18. Medicamentos o terapias prescritas o de venta libre para la pérdida de peso, en los 90 días previos a la Selección
19. Uso de cualquier medicamento concomitante prohibido según se describe en la Sección 5.4, en el periodo de Selección, o en los 28 días o 5 semividas, lo que sea más largo, previos a la administración de la dosis del fármaco del estudio. Los sujetos a los que se les prescriba medicación para la diabetes o para reducir los TG (p. ej., estatinas, fibratos, ácidos grasos omega-3 y/o ácido nicotínico) deben estar tomando una dosis estable, a criterio del investigador, durante al menos 3 meses antes de la Selección.
20. Haber recibido de cualquier compuesto en investigación en un plazo de 28 días o 5 semividas, lo que sea más largo, antes de la administración de la dosis del fármaco del estudio.
21. Participación simultánea en otro estudio clínico terapéutico.
22. Contraindicaciones o imposibilidad para realizar la IRM (p. ej., presencia de marcapasos permanentes, dispositivos cardíacos implantados, claustrofobia, restricciones de peso, etc.)
23. No disponible para evaluación de seguimiento o preocupación de la capacidad del sujeto para cumplir con los procedimientos del protocolo.
24. Haber recibido la vacuna para COVID-19 o cualquier otra vacuna viva en los 14 días previos a la administración prevista de la dosis del fármaco del estudio.

Procedimientos del estudio/Frecuencia:

Tras firmar el formulario de consentimiento informado, los sujetos realizarán una Visita de Selección que incluirá las siguientes evaluaciones:

- Historial clínico completo.
- Medición de talla y peso, y cálculo del IMC.
- Medición de signos vitales, incluyendo frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura corporal.
- Exploración física completa.
- ECG de 12 derivaciones
- Análisis de laboratorio en ayunas, incluyendo panel hematológico, panel químico (incluida la estimación de TFGe), panel de coagulación, perfil lipídico, análisis de orina y serología para VIH-1, VHB y VHC.
- HbA1c
- Prueba de embarazo en suero (para mujeres en edad fértil). En caso de ser necesario, puede medirse la hormona foliculoestimulante (HFS) para determinar el estado posmenopáusico.
- Detección de drogas de abuso
- Revisión de los EA
- Revisión de los medicamentos concomitantes

Tras el periodo de Selección, si el sujeto se considera elegible, se le registrará y aleatorizará bajo un esquema doble ciego, 2:2:1:1 a uno de los cuatro grupos (6 mg de TLC-2716, 12 mg de TLC-2716, 6 mg de PTM, 12 mg de PTM).

Antes de la visita de Valoración Inicial/Día 1, o antes de la administración del fármaco del estudio en la fecha de la visita de Valoración Inicial/Día 1, los sujetos deben completar la IRM de referencia/Día 1 requerida (ver Sección 6.3.12).

Para la visita de Valoración Inicial/Día 1, los sujetos deben presentarse con un mínimo de 8 horas de ayuno (sin comida ni bebida, excepto agua). En esta visita, los sujetos se someterán a las siguientes evaluaciones antes de la administración de la dosis del fármaco del estudio:

- Medición de peso y cálculo de IMC
- Medición de los signos vitales
- Exploración física sintomática (según sea necesario a criterio del investigador)
- ECG de 12 derivaciones
- Evaluaciones de laboratorio, incluyendo panel hematológico, panel químico (incluida la estimación de TFGe), panel de coagulación, perfil lipídico y análisis de orina.
- Parámetros glucémicos (ver Sección 6.3.7).
- Prueba de embarazo en orina (para mujeres en edad fértil). Una prueba negativa debe confirmarse antes de la administración del fármaco del estudio.
- Recolección de muestras de plasma para PD (ver Sección 6.3.10)
- Recolección de plasma para RMN LipoProfile
- Recolección de sangre para biomarcadores exploratorios (ver Sección 6.3.11)
- Recolección de muestras ELF



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G' at the top, 'D.' in the middle, and 'BSK' at the bottom right. There is also a small 'CNS' written vertically at the bottom right.

- Revisión de los EA
- Revisión de los medicamentos concomitantes

En la visita de Valoración Inicial/Día 1, una vez confirmada la continuidad de la elegibilidad y se haya completado la evaluación de IRM de referencia/Día 1, se administrará la primera dosis de los fármacos del estudio en el centro. En la visita de Valoración Inicial/Día 1, también se dispensarán los fármacos del estudio. Se les instruirá a los sujetos que deben completar 28 días enteros de dosificación del fármaco del estudio, así como llenar un diario de dosificación (ver Sección 6.3.13 para detalles adicionales). Según sea necesario, la evaluación final de cumplimiento de la dosificación del fármaco del estudio se completará en la Visita de Seguimiento.

Tras la visita de Valoración Inicial/Día 1, las visitas del estudio tendrán lugar en las Semanas 2 y 4, y en una Visita de Seguimiento 2 semanas después de la última administración de la dosis de los fármacos del estudio. Se les instruirá a los sujetos que deben completar 28 días enteros de dosificación del fármaco del estudio. Se les instruirá a los sujetos que deben ayunar durante un mínimo de 8 horas (sin comida ni bebida, excepto agua) antes de la recolección de muestras de sangre en todas las visitas. Tanto en la visita de la Semana 2 como en la de la Semana 4, el sujeto se autoadministrará los fármacos del estudio en el centro en condiciones de ayuno. En el caso de los sujetos que participen en el subestudio PK intensivo opcional (ver Sección 6.3.9.1), en la visita de la Semana 2 o de la Semana 4, los sujetos permanecerán en la clínica para las recolecciones PK posteriores a la dosis, tal como se especifica en la Sección 6.3.9. Los sujetos deben permanecer en ayunas (sin comer ni beber, excepto agua) durante las 2 horas posteriores a la administración de la dosis. Fuera de las visitas del estudio, los sujetos deben autoadministrarse el fármaco del estudio con el estómago vacío (con al menos 2 horas sin comer ni beber nada, excepto agua si es necesario, antes y después de la administración de la dosis del fármaco del estudio). Durante el estudio, los sujetos se someterán a las siguientes evaluaciones en todas las visitas, a menos que se especifique lo contrario:

- Medición de peso y cálculo de IMC
- Medición de los signos vitales
- Exploración física sintomática (según sea necesario a criterio del investigador)
- ECG de 12 derivaciones (Semana 4)
- Evaluaciones de laboratorio, incluyendo panel hematológico, panel químico (incluida la estimación de TFG_e), perfil lipídico y panel de coagulación.
- Parámetros glucémicos (ver Sección 6.3.7).
- Análisis de orina (Semana 4).
- Prueba de embarazo en orina, para mujeres en edad fértil.
- Recolección PK (ver Sección 6.3.9)
- Subestudio intensivo PK opcional (Semana 2 o Semana 4; ver Sección 6.3.9.1)
- Recolección de muestras de plasma para PD (Semana 4; ver Sección 6.3.10)



- Plasma para RMN LipoProfile (Semana 4)
- Recolección de sangre para biomarcadores exploratorios (ver Sección 6.3.11)
- IRM (Semana 4)
- Revisión de los EA
- Revisión de los medicamentos concomitantes

Evaluaciones farmacodinámicas

Para evaluar los efectos PD de TLC-2716, se realizarán recolecciones de sangre independientes para evaluar los cambios en los biomarcadores del metabolismo lipídico (p. ej., ANGPTL3, ApoC3) y DNL. , se realizarán recolecciones independientes para una evaluación completa de RMN LipoProfile.

Evaluaciones de biomarcadores exploratorios

Para evaluar el impacto de TLC-2716 sobre otros biomarcadores de la homeostasis lipídica, el metabolismo, la inflamación y la fibrosis hepática, y otros marcadores exploratorios, se realizarán recolecciones independientes de sangre.

Producto de prueba, dosis y modo de administración:

Grupo de tratamiento A: 12 mg de TLC-2716 (2 cápsulas de 5 mg de TLC-2716 y 1 cápsula de 2 mg), administrados por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (n = aproximadamente 10 sujetos).

Grupo de tratamiento C: 6 mg de TLC-2716 (3 cápsulas de 2 mg de TLC-2716), administrados por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (n = aproximadamente 10 sujetos).

Tratamiento de referencia, dosis y modo de administración:

Grupo de tratamiento B: 12 mg de placebo de TLC-2716 (2 cápsulas de 5 mg de PTM y 1 cápsula de 2 mg de PTM), administrados por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (n = aproximadamente 5 sujetos).

Grupo de tratamiento D: 6 mg de placebo de TLC-2716 (3 cápsulas de 2 mg de PTM), administrado por vía oral, una vez al día, con el estómago vacío (n = aproximadamente 5 sujetos).

Las cápsulas de placebo de 2 mg y 5 mg de TLC-2716 son idénticas en tamaño, forma, color y aspecto a las cápsulas de TLC-2716 correspondientes.

Métodos estadísticos (ver Sección 8):

Seguridad



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G' at the top, 'L.P.' in the middle, 'P.' below it, 'SK' further down, and 'CMS' at the bottom right.

Los datos de seguridad se enumerarán por tratamiento y sujeto y se resumirán por grupo de tratamiento.

Los EA emergentes del tratamiento (EAET) se resumirán por clasificación de órganos del sistema (SOC) y término preferido (TP) utilizando la versión más actualizada del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA®). Todos los EA y todos los EA relacionados con el tratamiento se enumerarán por tratamiento y sujeto. La frecuencia de sujetos que experimenten EA se resumirá de manera general y por tratamiento. También se resumirán todos los EA según su relación con el fármaco del estudio y severidad.

Se facilitarán listados de los resultados de laboratorio de cada sujeto. Los datos de laboratorio seleccionados se resumirán por grupo de tratamiento en las visitas programadas y conforme a los cambios correspondientes desde la Valoración Inicial/Día 1. La incidencia de anomalías de laboratorio calificadas como emergentes del tratamiento se resumirá por grupo de tratamiento.

Los datos individuales de los hallazgos de la exploración física, las mediciones de los signos vitales y los parámetros del ECG se enumerarán por grupo de tratamiento y sujeto, y se resumirán de manera general dentro de los grupos de tratamiento y por visita, según corresponda.

Eficacia

La actividad biológica de TLC-2716 se evaluará mediante variables lipídicas, glucémicas, de imagen y otros biomarcadores. El criterio primario de valoración de la eficacia es el cambio relativo (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 con respecto a la Valoración Inicial. En el Plan de Análisis Estadístico (PAE) se proporcionarán detalles adicionales.

Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas y los parámetros PK de TLC-2716 se enumerarán y resumirán utilizando estadísticas descriptivas por grupo de tratamiento.

La proporcionalidad de la dosis se evaluará comparando los parámetros PK de TLC-2716 entre los niveles de dosis evaluados. Se pueden realizar análisis adicionales, como el coeficiente de acumulación y el tiempo hasta el estado estacionario, según sea apropiado.

Farmacodinámica

Se explorarán las relaciones PD y PK/PD.

Tamaño de la muestra

El criterio de valoración principal de la eficacia del estudio es el cambio relativo (%) de los TG en ayunas en la Semana 4 en comparación con la Valoración Inicial/Día 1. El tamaño de la muestra de este estudio se determinó con base en estudios previos en esta indicación y fase de desarrollo, que consideraban el mismo criterio de valoración principal.

Además, un tamaño de muestra de 10 sujetos en cada brazo de tratamiento proporcionará un 90% de poder para detectar una reducción del 40% en TG desde la Línea base/Día 1 hasta la Semana 4 en el brazo TLC-2716 12 mg en comparación con placebo, asumiendo una desviación estándar común del 25% (como se observó en el estudio de Fase 1 en sujetos sanos) y un alfa.

Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G' and 'JSA'.

de dos lados de 0.05. Análisis adicionales pueden agrupar las dosis activas para un total de 20 sujetos tratados con TLC-2716 en comparación con 10 sujetos con placebo para caracterizar aún más el impacto de TLC-2716 sobre los TG en ayunas en esta población de pacientes.

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con las directrices de BPC, incluyendo el archivo de los documentos esenciales.



Handwritten initials in blue ink, including 'G', 'P', 'Z', and 'JR', are written vertically on the right side of the page.

Handwritten initials 'C/MS' are written at the bottom right corner of the page.

ESQUEMA DEL ESTUDIO



Figura 1. 2716-CL-102 Esquema del estudio



[Handwritten signatures]



[Handwritten initials]

TABLA DE PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO



CONFIDENCIAL

Página 21

26 de febrero de 2024





CONFIDENCIAL

Página 22

26 de febrero de 2024

A handwritten signature in blue ink is written across the page. The signature is stylized and appears to be a name with a large, sweeping flourish at the end.

Handwritten initials in blue ink, possibly "JK", are written below the signature.

2155

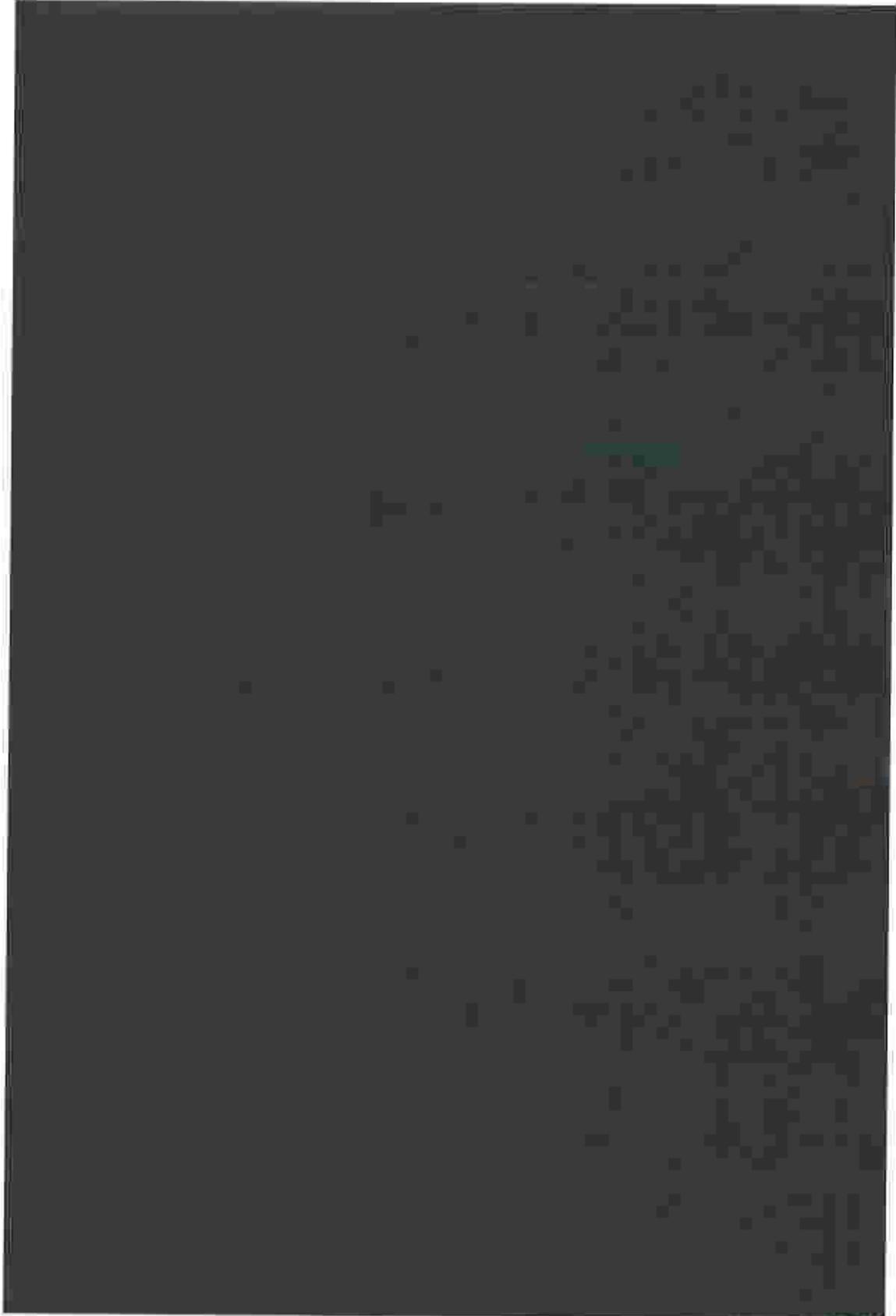


DEPARTAMENTO DE SALUD
ESTADO DE CALIFORNIA
[Handwritten signature]

CONFIDENCIAL

CRMS

[Handwritten initials]
[Handwritten initials]
[Handwritten signature]



CONFIDENCIAL

Página 24

26 de febrero de 2024

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]



Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'ZL', 'AD', and 'BR'.

Handwritten initials 'CMS' in blue ink.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes



Handwritten signatures in blue ink, including a large stylized signature and several smaller initials.



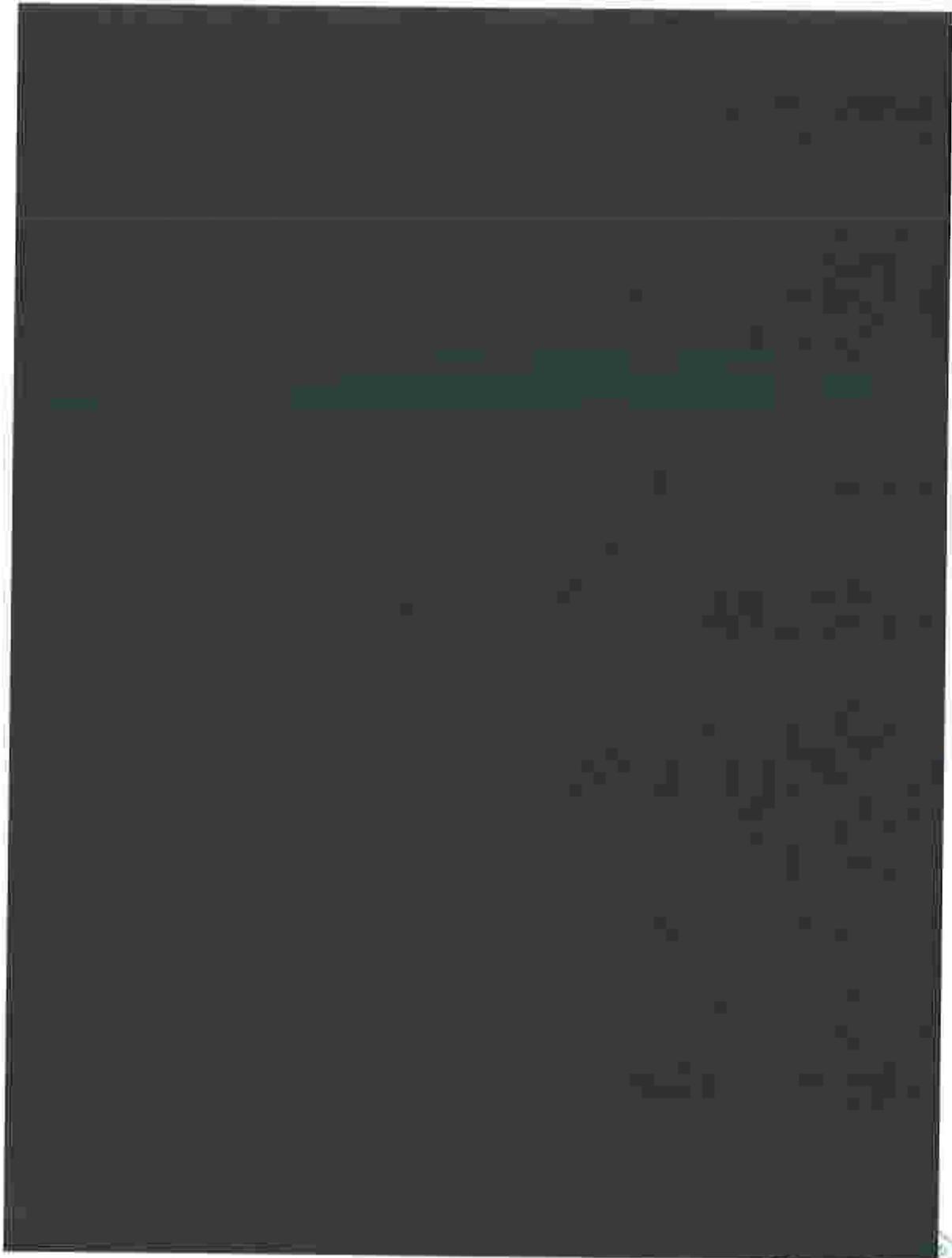
Handwritten initials 'CMA' in blue ink.



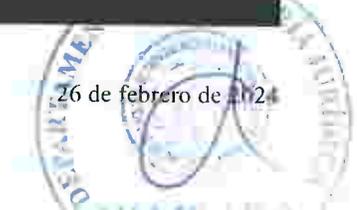
G
Li
P
BR



CRIS



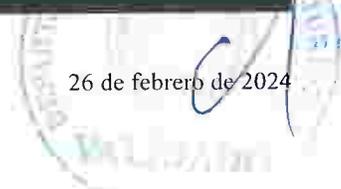
3/1
15/2



C11A5



[Handwritten signatures in blue ink]



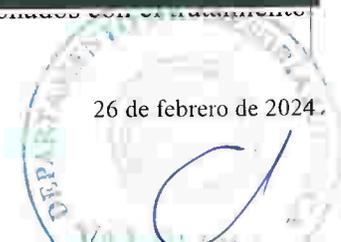


[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
[Handwritten initials]
[Handwritten initials]

[Circular stamp]
[Handwritten signature]
[Handwritten initials]



G
3/1
P
BL

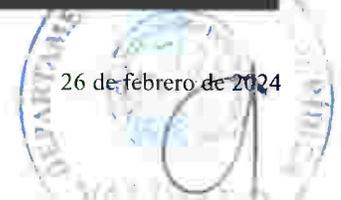


CHSS



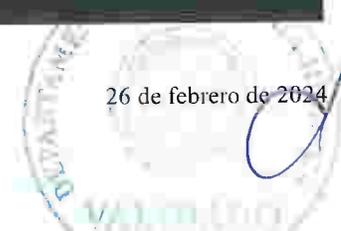
Handwritten signatures and initials in blue ink, including a signature that appears to be 'J. P.' and initials 'SR'.

Handwritten initials 'CRS' in blue ink.





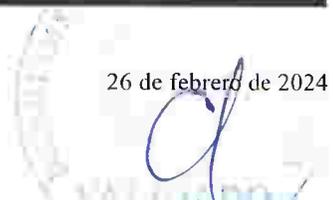
[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large stylized 'G', 'Li', 'P', and 'SR']



[Handwritten initials 'CMS']



[Handwritten signature]
[Handwritten mark]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

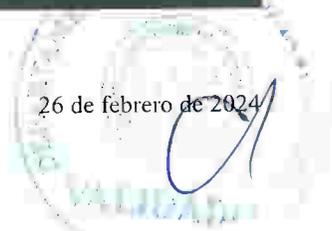




Handwritten initials in blue ink: "CJ" at the top, "3/1" below it, and a circled "P" at the bottom.

Handwritten initials in blue ink: "JBR".

Handwritten initials in blue ink: "CRS".



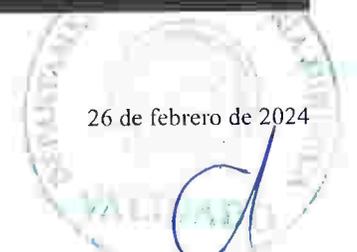
2. OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN



cas



Handwritten signatures and initials in blue ink:
G
zi
P
BR



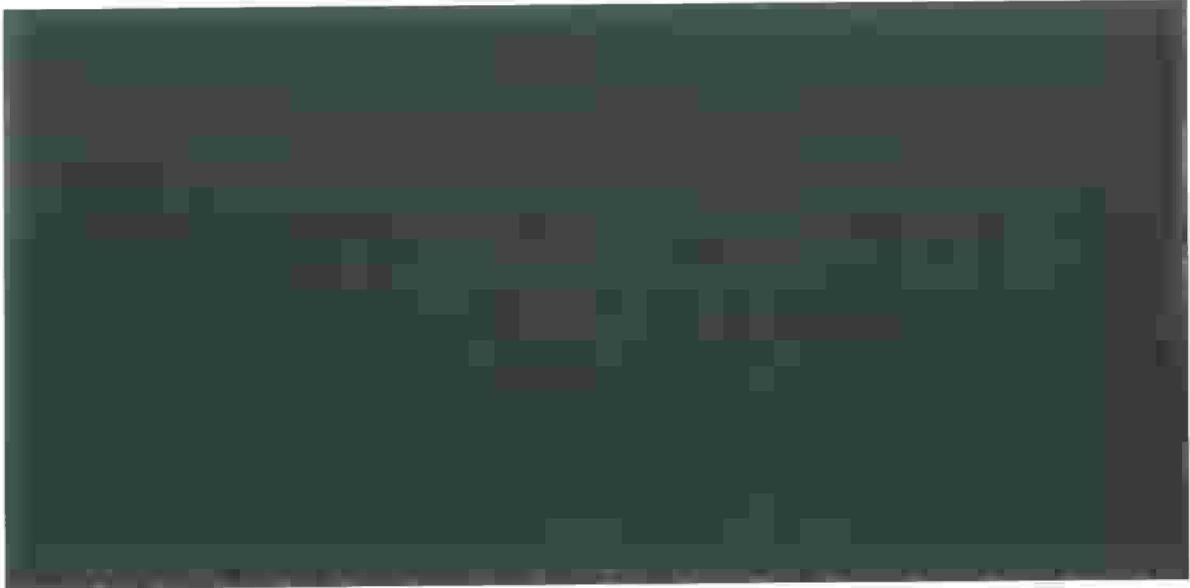
Handwritten initials in blue ink:
CNS



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

[Circular stamp]
[Handwritten signature]
26 de febrero de 2024

[Handwritten initials]



G
Li
F

TR

mas

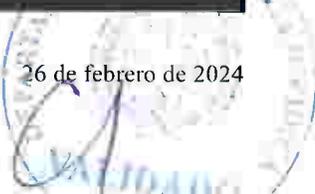


4. POBLACIÓN DE SUJETOS



Handwritten notes in blue ink:
32.

D
TSK



Handwritten initials 'CAS' in blue ink.



Handwritten signatures and initials in blue ink:
G
Zi
F
SR

Official stamp and handwritten initials:
Circular stamp: INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Handwritten initials: CRAS



Handwritten signature in blue ink, possibly reading "CNS".





[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G', 'JL', and 'F']

26 de febrero de 2024
[Handwritten signature]
[Handwritten initials 'CRS']
[Circular stamp: VALIUM BIO PHARMACEUTICALS]



F
zi
CS



CMAS

5. INTERVENCIONES DEL ESTUDIO Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]





Handwritten blue ink signatures and initials are visible on the right side of the page, including a large signature and the initials 'CS' at the bottom.





[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]



26 de febrero de 2024



Handwritten signature
3/1
[initials]

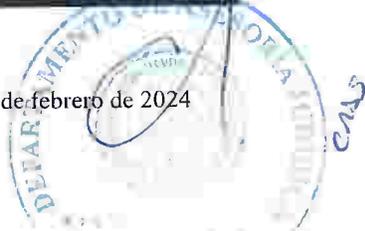
Handwritten signature
CMS

Vacunas:





Handwritten signatures in blue ink:
1. A large, stylized signature, possibly 'G'.
2. A signature that appears to be 'R'.
3. A signature that appears to be 'Ji'.
4. A signature that appears to be 'BR'.





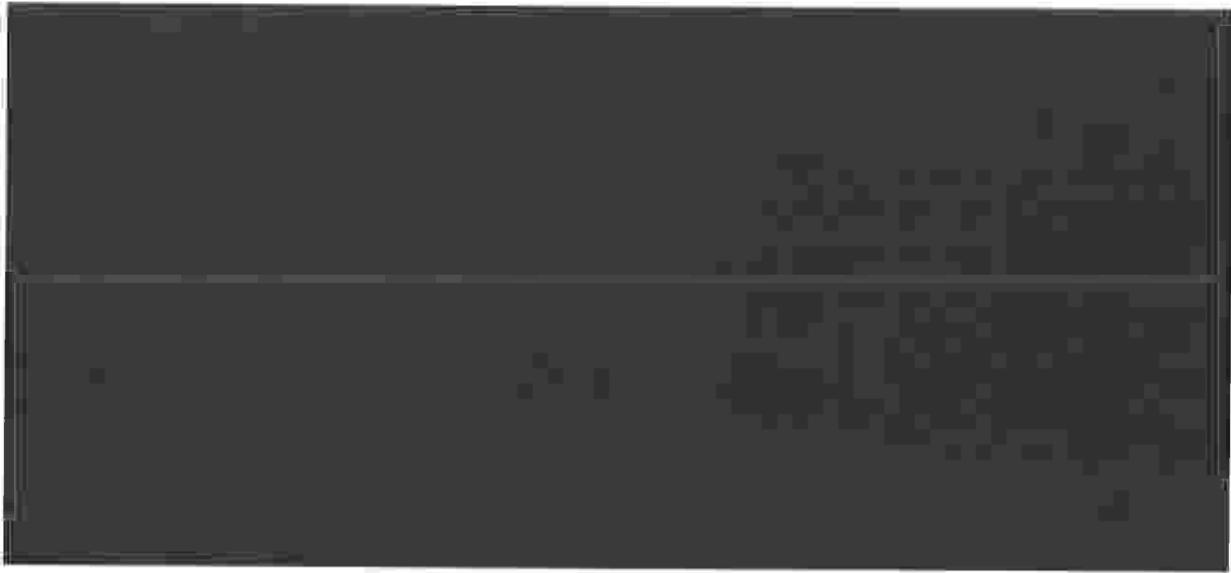
[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G' and 'CAS']





J. G.
31
P.
JL
CRAS





[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]



26 de febrero de 2024

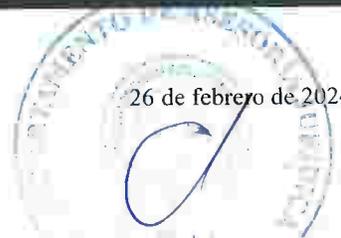
6. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO



[Handwritten signature]
[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]





Handwritten signatures and initials in blue ink, including a checkmark, the initials "Li.", a large stylized signature, and the initials "TSK".





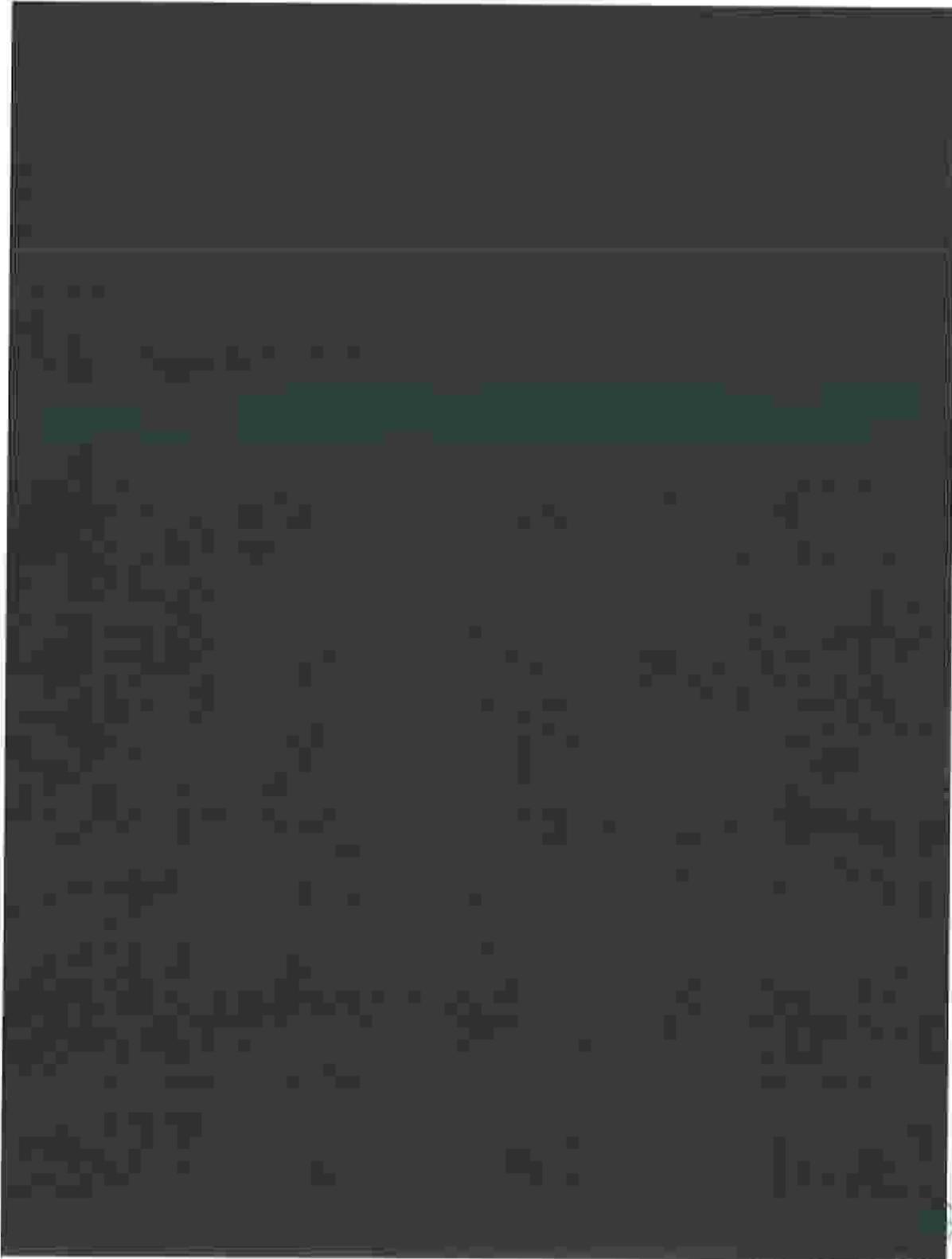
[Handwritten signature]
[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]





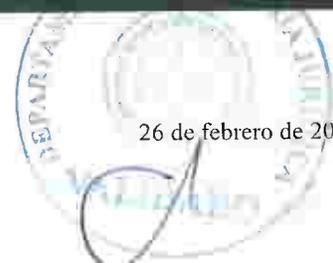
[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
[Handwritten initials]

[Handwritten initials]
[Handwritten initials]





G
gi
P
SR



CRSS



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
25/2/2024



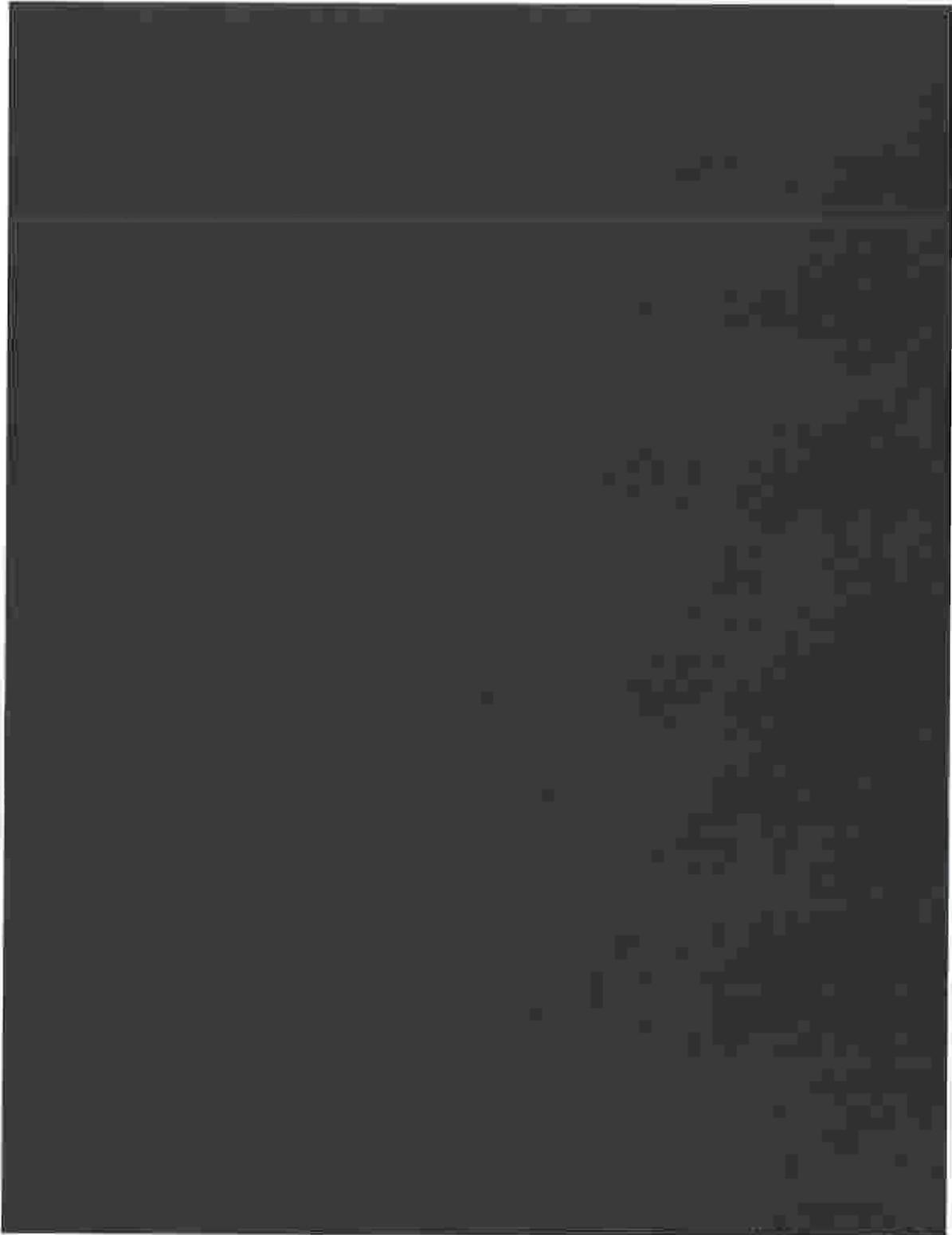


Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large stylized 'G' at the top, '31.' below it, a square symbol with a diagonal line, and 'JSR' at the bottom.



20 de febrero de 2024

Handwritten initials 'EIAS' in blue ink.



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature and the initials 'BR' and 'CWS'.





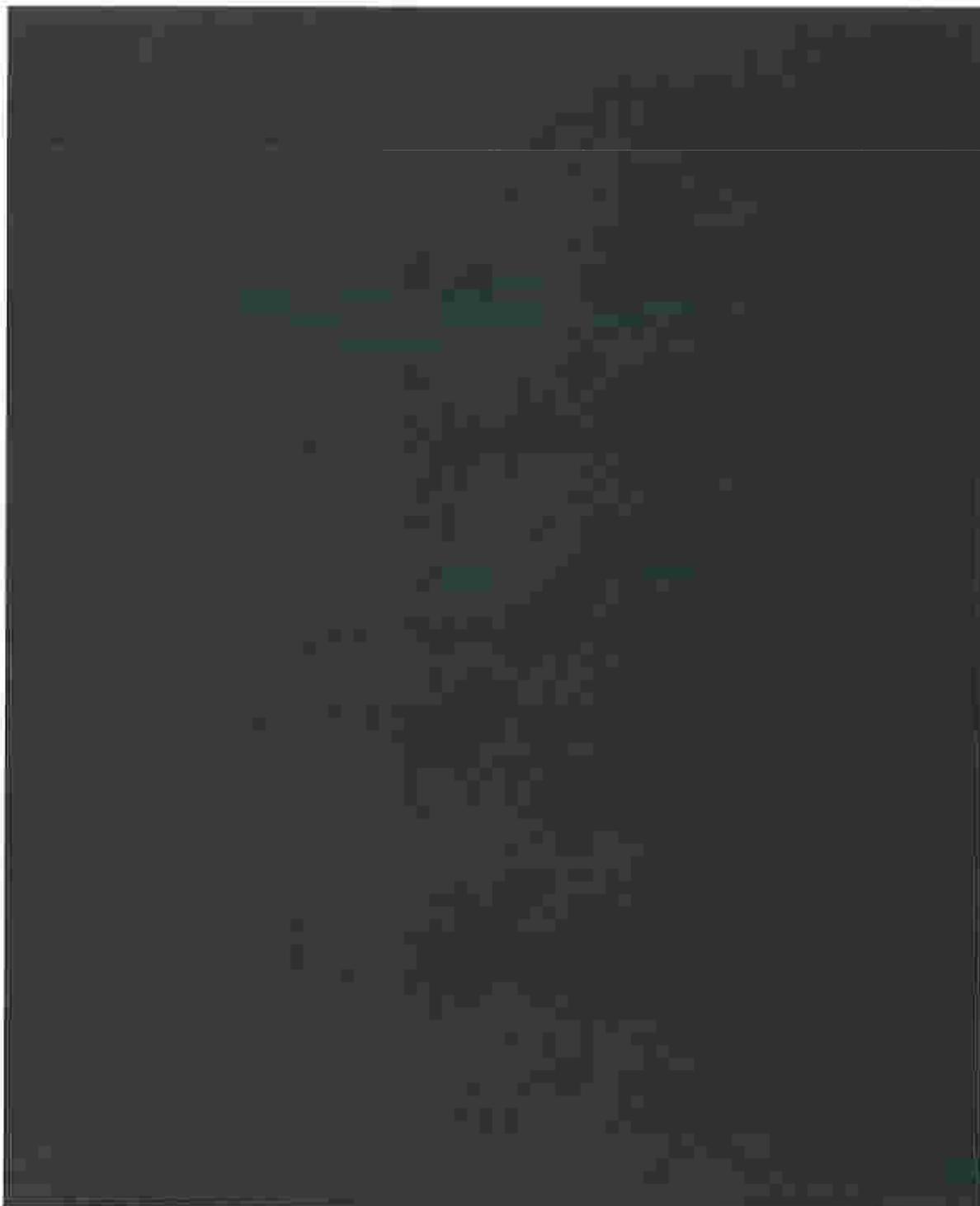
[Handwritten signature]

[Handwritten initials]



[Handwritten initials]

7. GESTIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD



Handwritten signature and initials in blue ink, including the letters 'SK' and 'CMS'.



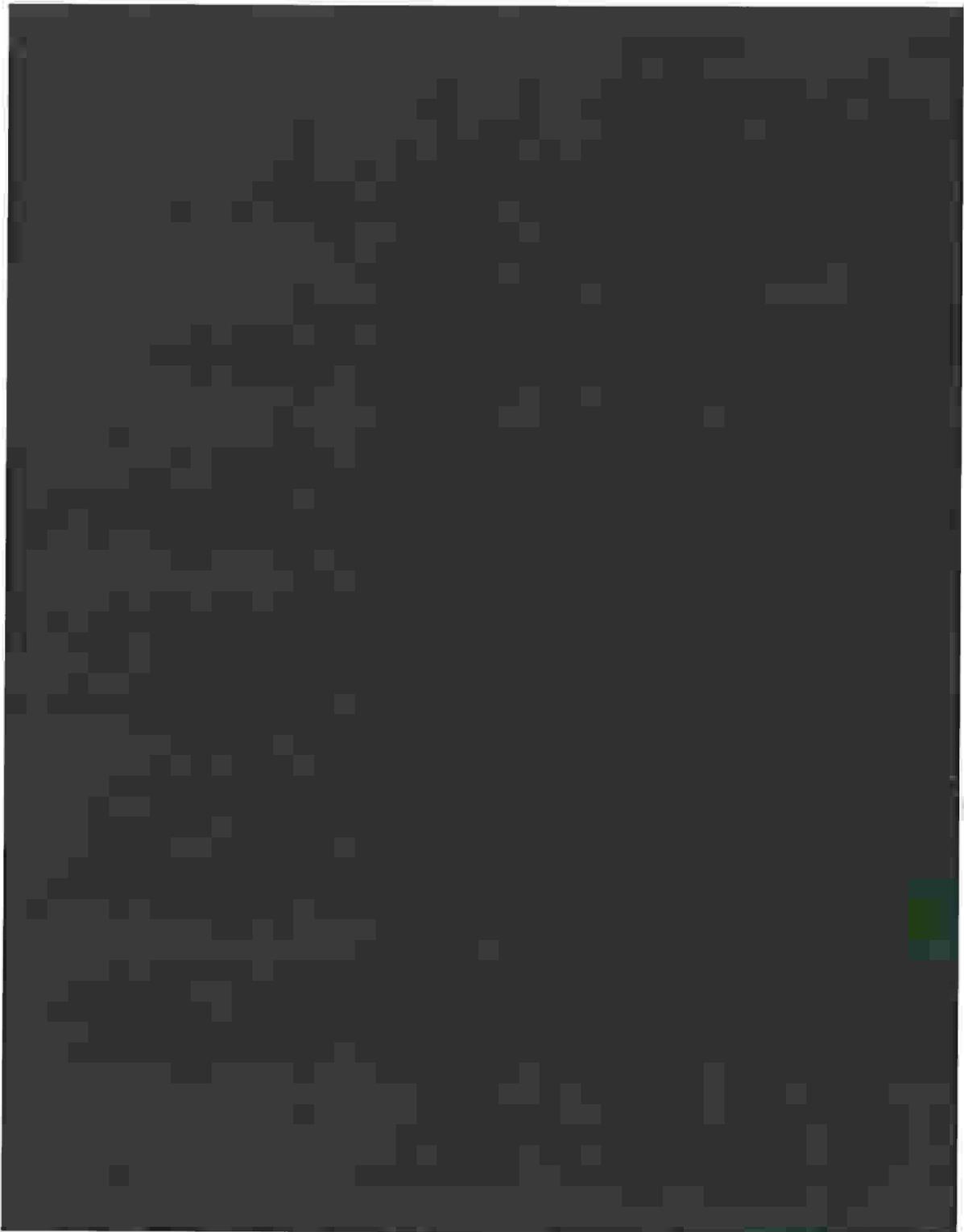


[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G' and 'CRAS']



26 de febrero de 2024

CRAS



Handwritten signatures and initials in blue ink:
A large, stylized signature, possibly "J. S.", is written vertically.
Below it are the initials "TR" and "CAS".
At the top of this column is a small symbol resembling a hash symbol (#).





G
3/1
F
BR



26 de febrero de 2024

cms



Handwritten initials in blue ink, including a large 'G' and a signature.

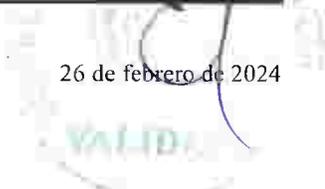
Handwritten initials 'TSR' in blue ink.



Handwritten initials 'ONS' in blue ink.



[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large stylized signature and the letters 'SK' and 'MS']





Handwritten signature in blue ink, possibly reading 'Shi G'.

Handwritten initials 'TSR' in blue ink.



Handwritten initials 'CAS' in blue ink.

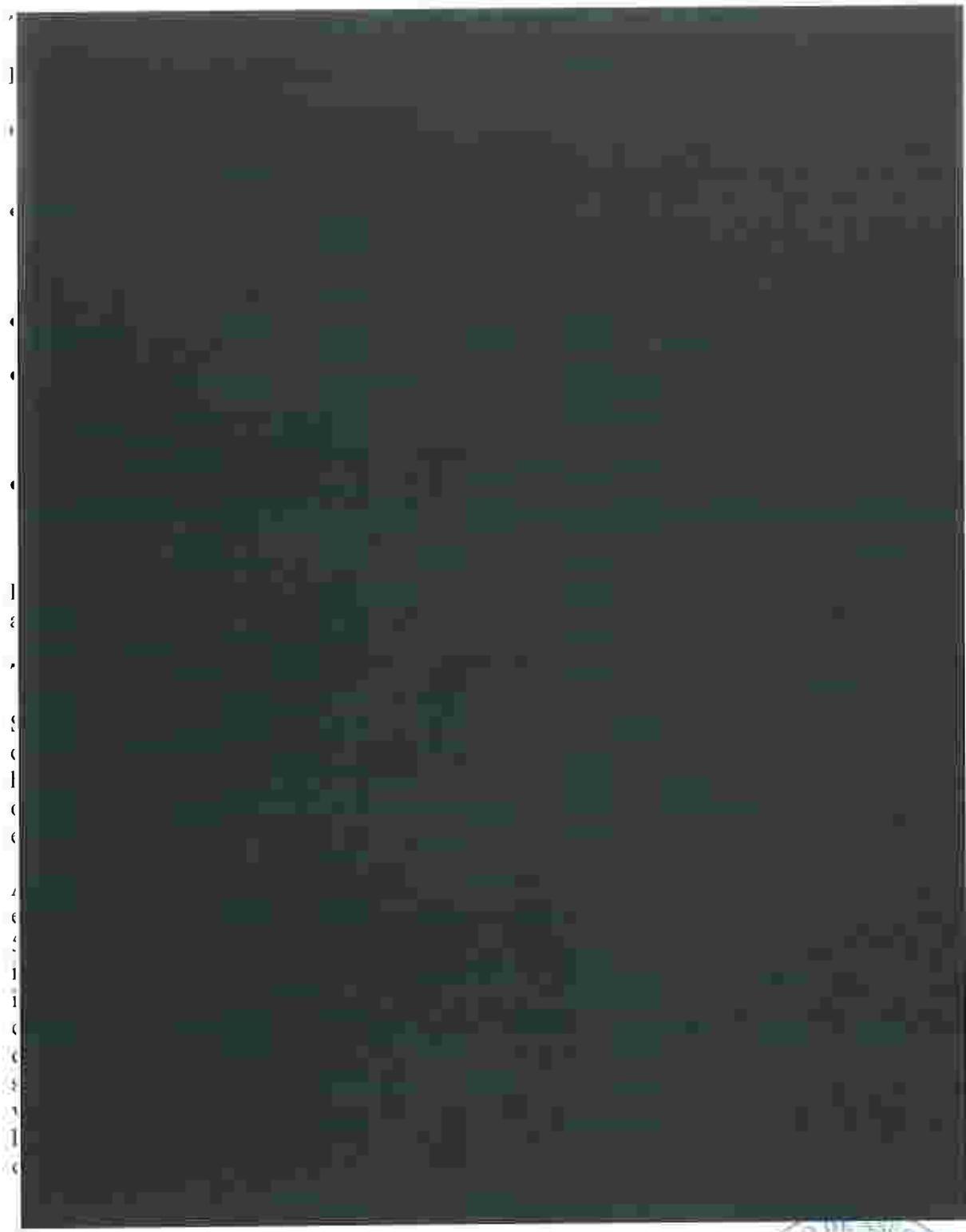


[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
class

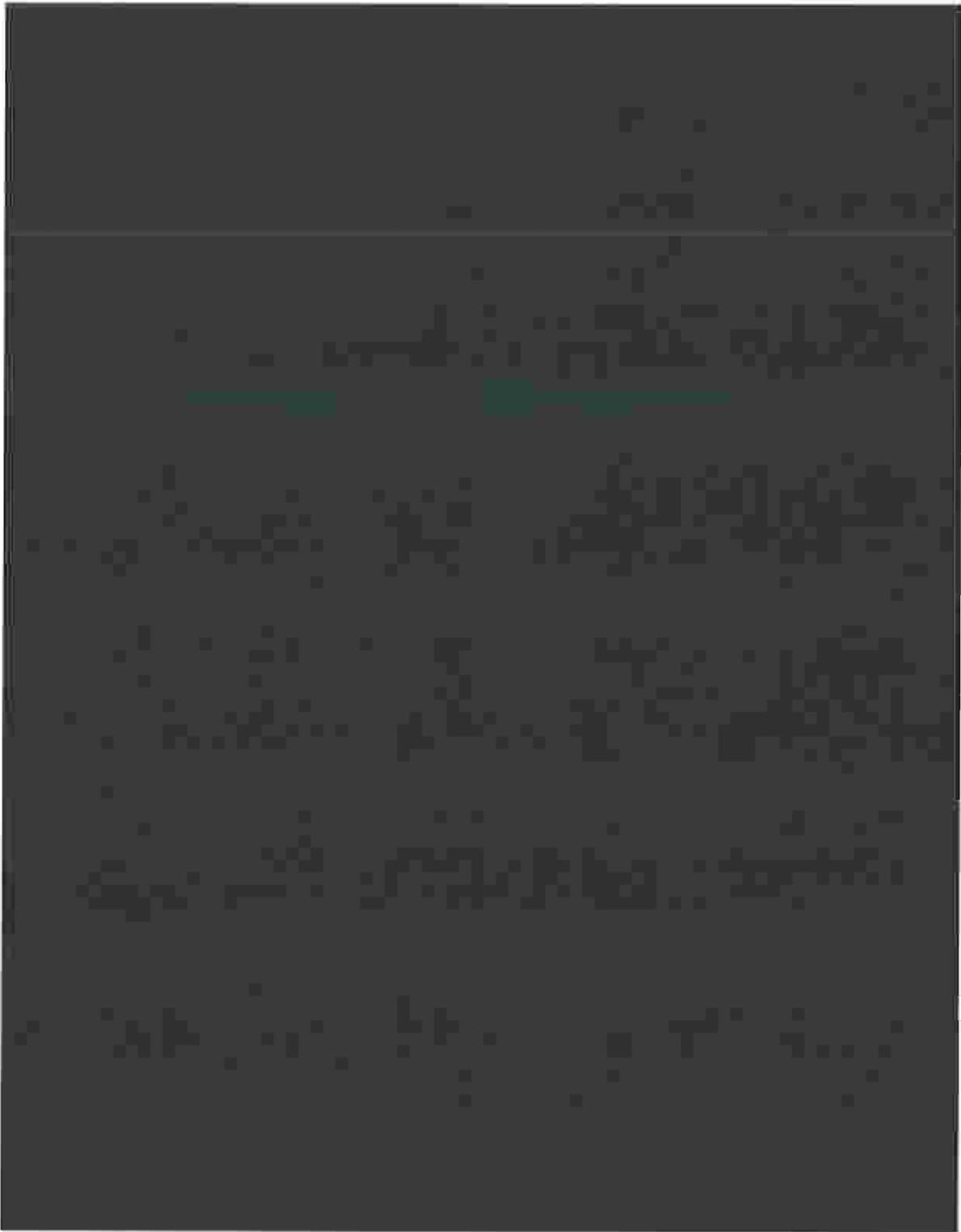




Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large stylized 'G' and 'FR'.



Handwritten initials 'CRAS' in blue ink.



[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
[Handwritten initials]

[Handwritten initials]
[Handwritten initials]



8. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

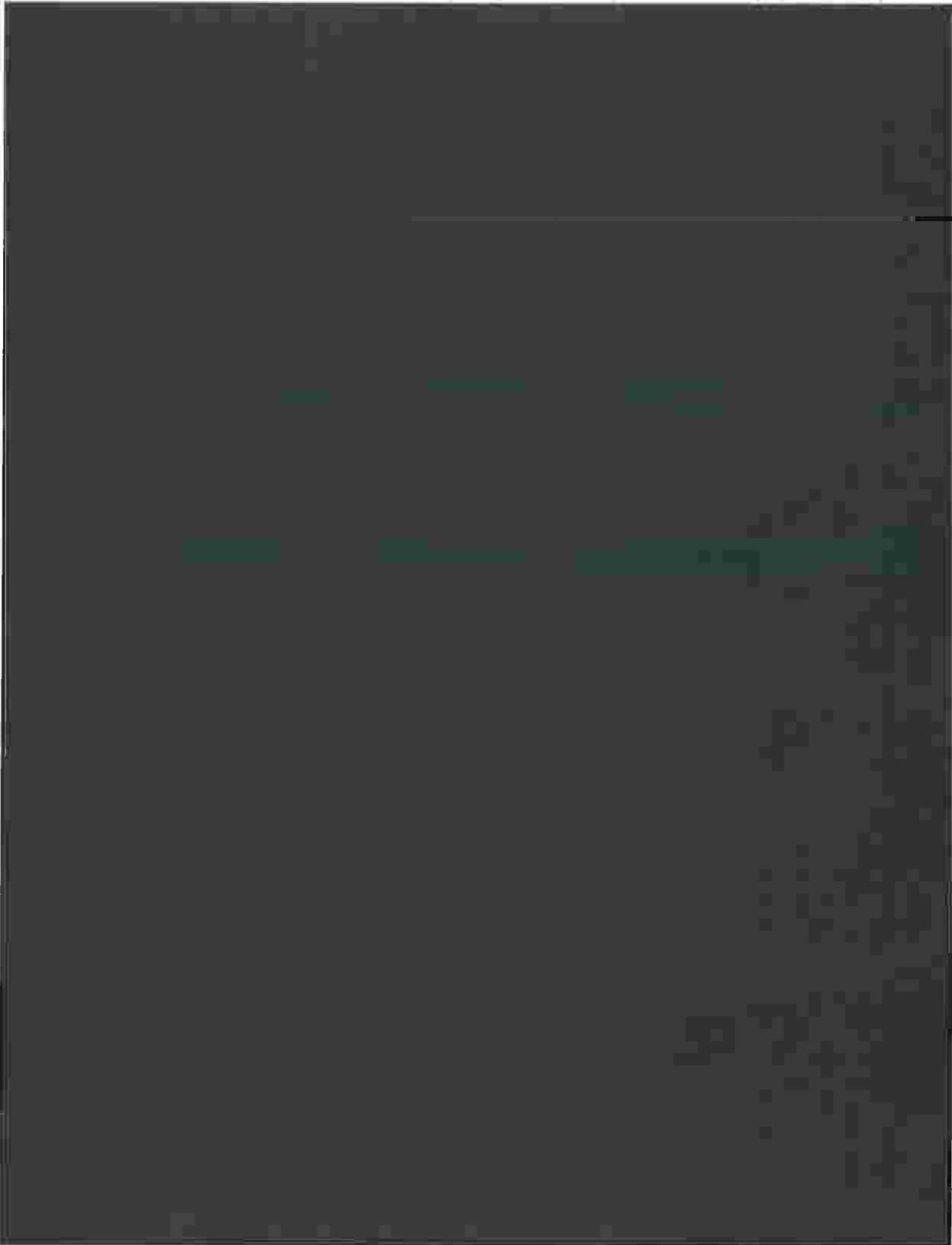


Handwritten signature
Handwritten initials

Handwritten initials

Handwritten initials





[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
[Handwritten initials]
[Handwritten initials]
[Handwritten initials]

26 de febrero de 2024
[Handwritten signature]
[Circular stamp]

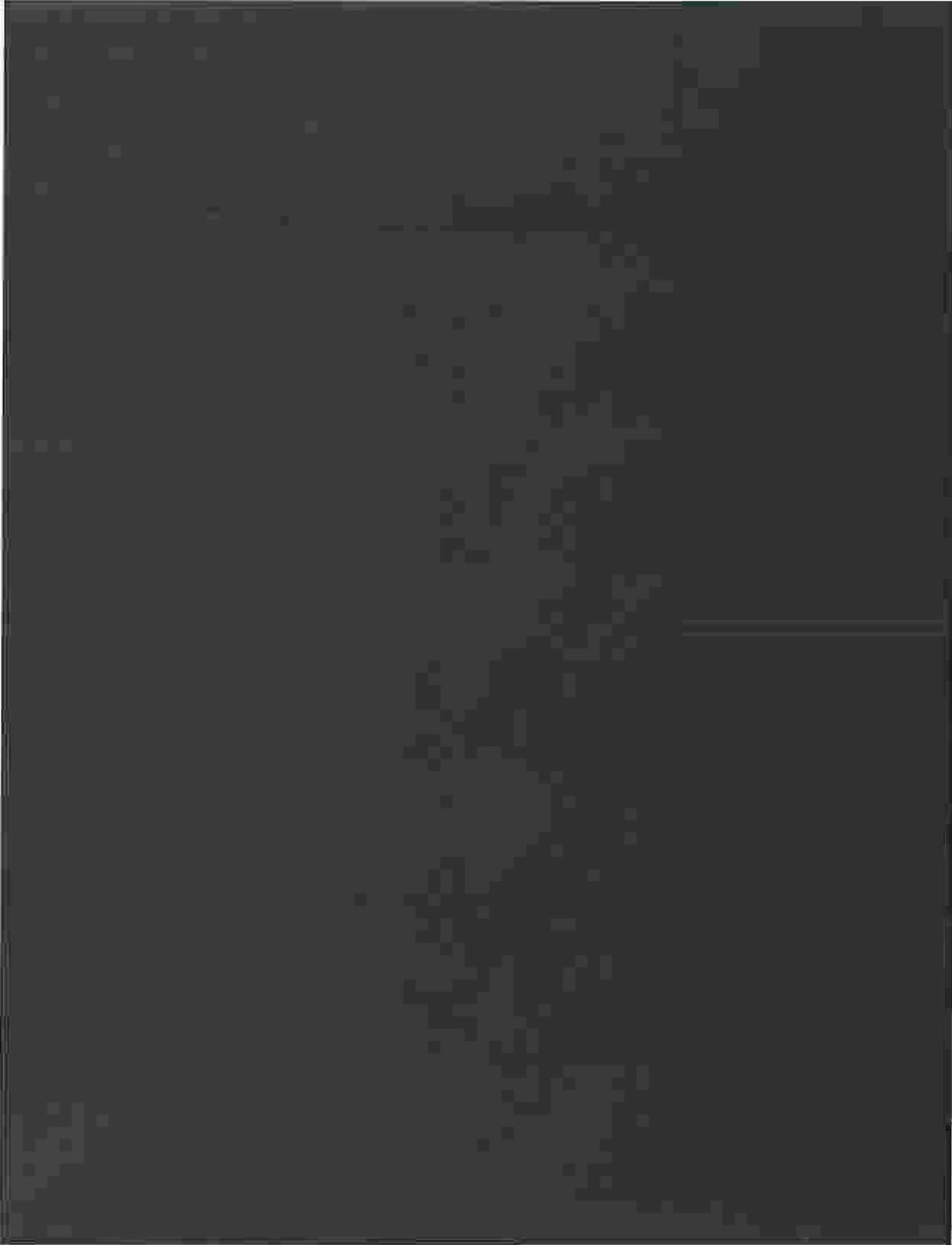


Handwritten signatures and initials in blue ink:
A large stylized signature at the top.
Below it, the initials "Li" and "P" are written.
At the bottom of this group, the initials "TR" are written.



26 de febrero de 2024

Handwritten initials "CMAS" in blue ink.

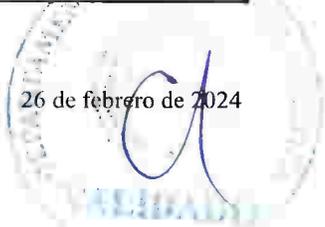


[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]





[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]



26 de febrero de 2024

9. RESPONSABILIDADES



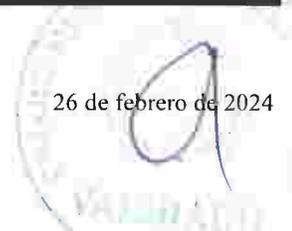
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]





[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G', '32', 'P', and 'ASR']



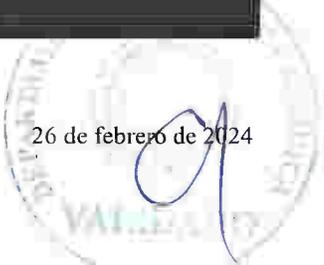
[Handwritten initials 'CNAS' in blue ink]



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

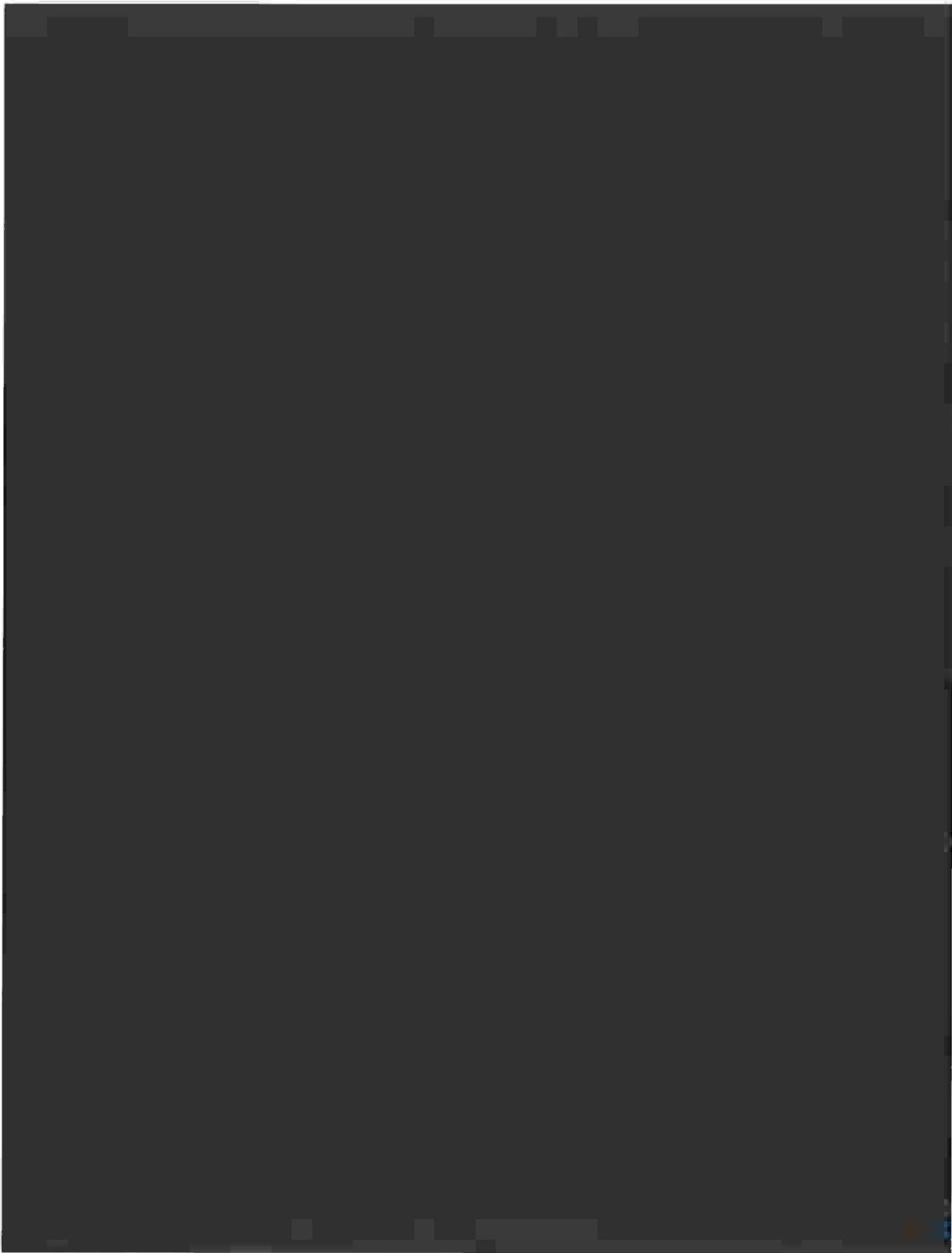




[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G' and 'TR']

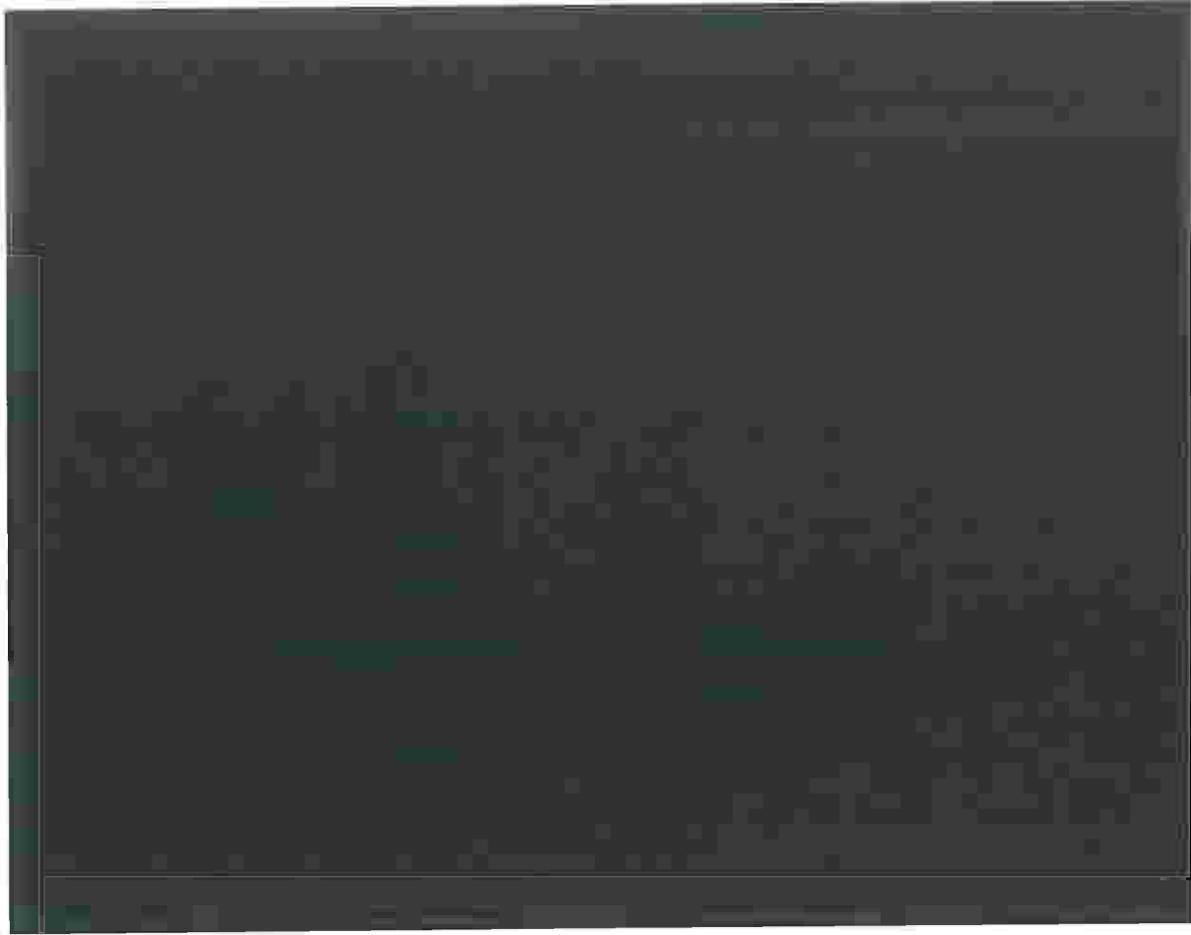


CMS



[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large stylized signature at the top, followed by several smaller initials and a signature at the bottom.]





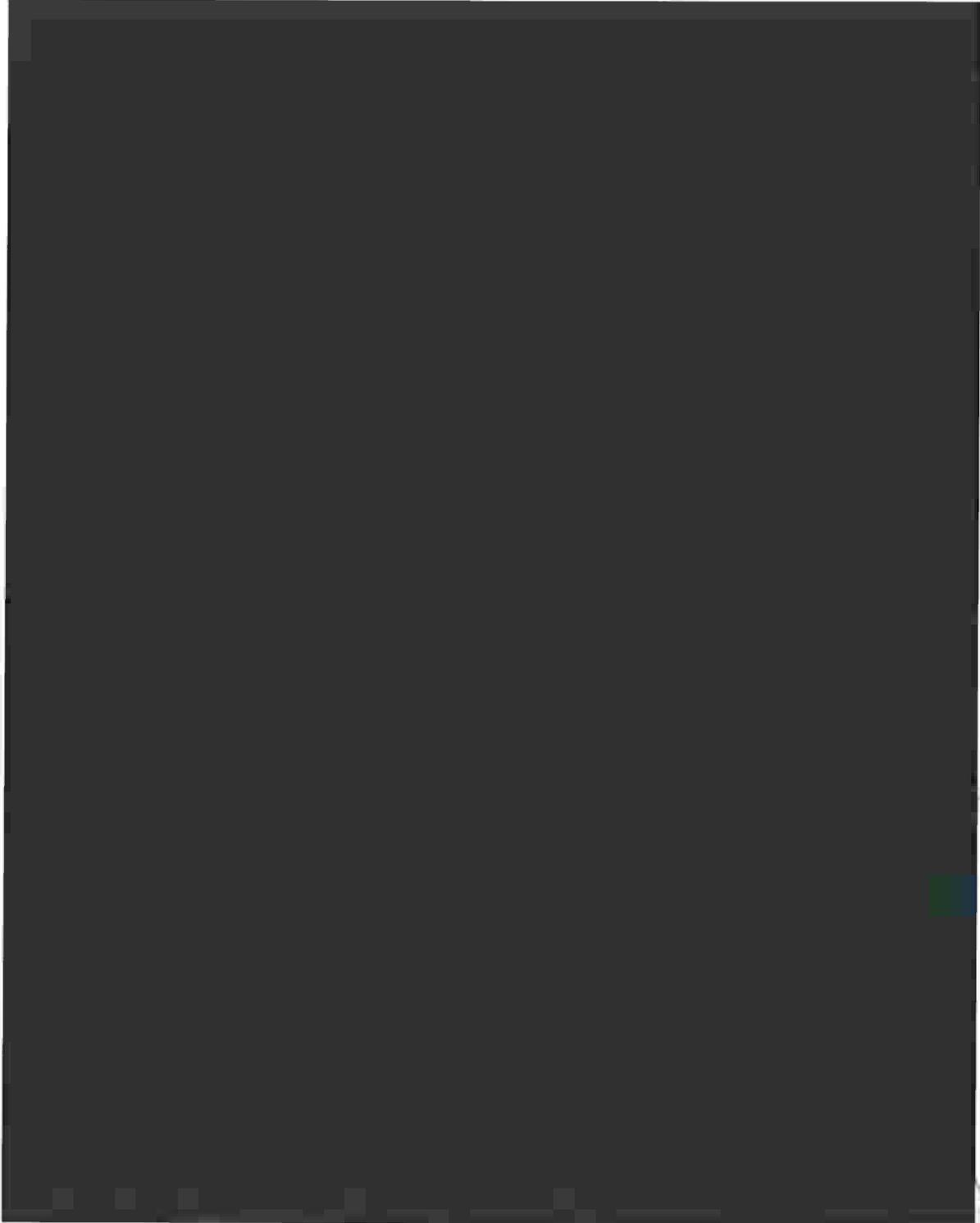
[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

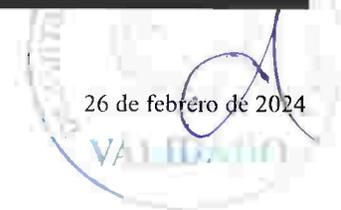
CNAS



10. REFERENCIAS



[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large stylized 'G', 'F', 'S', and 'SR', and the letters 'MS' at the bottom.]

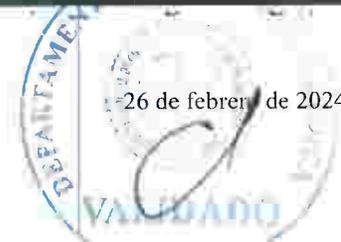




Handwritten initials in blue ink:
C
3h
A

Handwritten initials in blue ink:
BL

Handwritten initials in blue ink:
MAS





[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

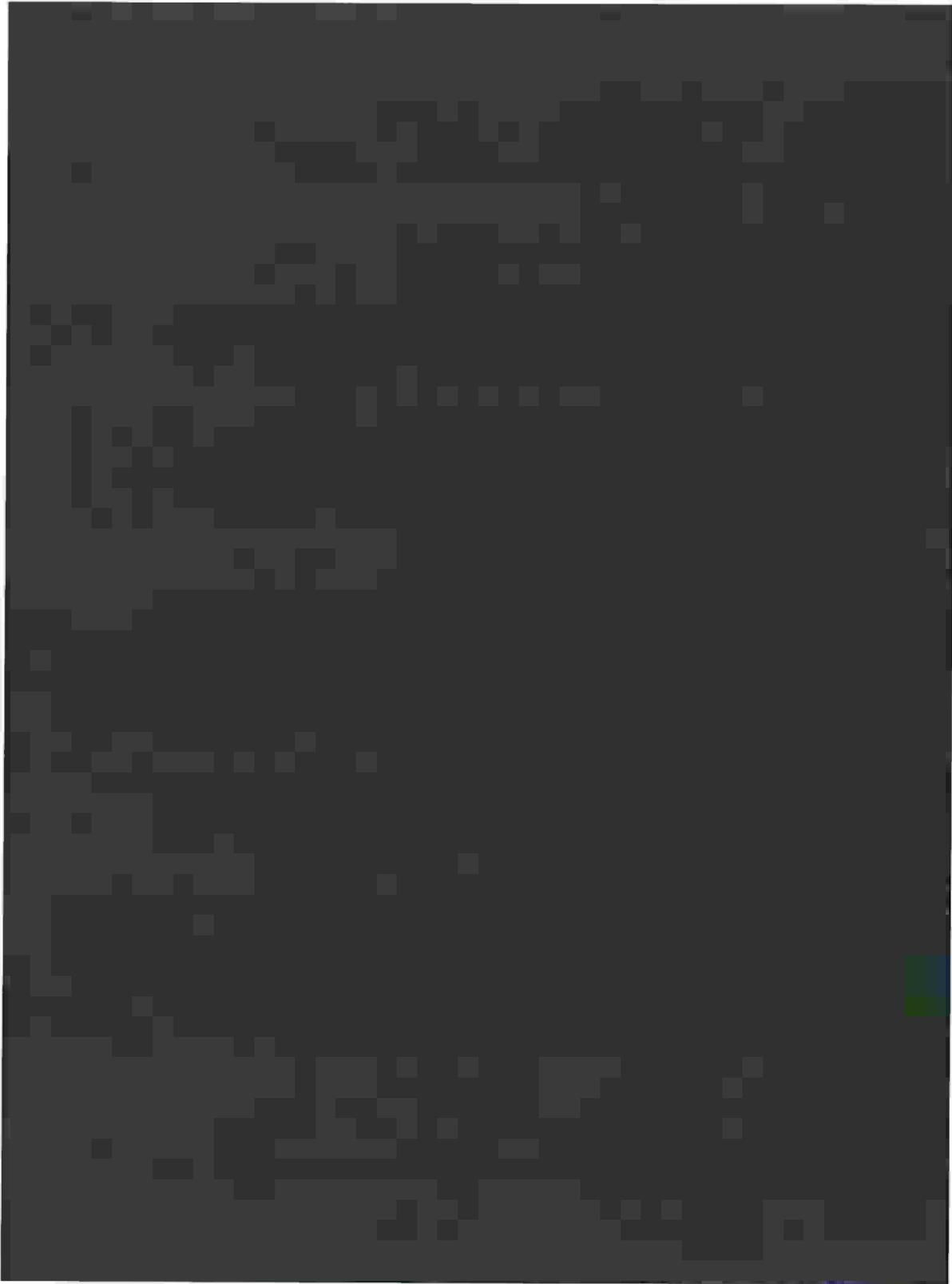


11. ANEXOS

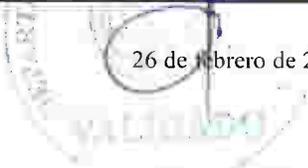


[Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'G', '3h', 'JR', and 'CNS']





[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large stylized signature at the top, initials 'Ji' in the middle, and initials 'TR' at the bottom.]



9.4.- Reclamaciones procedentes del sujeto del ensayo, basadas en que el producto no alcance los fines curativos previstos.

9.5.- Reclamaciones derivadas de daños causado directa e indirectamente por el denominado VHI, así como las variaciones, modificaciones o mutaciones del mismo, en relación con la adquisición o transmisión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o cualquier enfermedad similar, aunque se denomine de diferente forma, o bien por error de diagnóstico de las citadas dolencias.

9.6.- Daños nucleares de cualquier clase.

9.7.- Daños genéticos y enfermedades genéticas o hereditarias, tales como las cromosopatías, metabolopatías, anomalías de óvulo, embrión o feto, así como la malformación o deformación congénita del niño.

9.8.- Responsabilidades resultantes de la aplicación de técnicas de reproducción asistida, Inseminación Artificial (IA), Fecundación in vitro (FIV), Transferencia de Embriones (TE) y la Transferencia Intratubica (TIG) y la denominada ingeniería genética.

9.9.- Daños a la salud del sujeto sometido a ensayo, cuando éstos sean inherentes a la patología objeto de estudio.

9.10.- Daños o perjuicios de los efectos secundarios propios de la medicación prescrita para la patología objeto de estudio, o cuando sea consecuencia de que el sujeto sometido a ensayo, desoiga intencionadamente las prescripciones realizadas por las personas encargadas de llevar a cabo el mismo.

9.11.- La evolución propia de su enfermedad, como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

9.13.- Las derivadas de compromisos contractuales del Asegurado que vayan más allá de las responsabilidades que estrictamente determina la Ley.

10. JURISDICCION.

Los derechos y obligaciones mutuos derivados del presente contrato se regularán en base a la Ley de Instituciones de Seguros y de Fianzas, a la Ley Sobre el Contrato de Seguro, así como a las Condiciones Generales y a las cláusulas del presente contrato.

11. PRESCRIPCION.

Todas las acciones que se deriven de este contrato de seguro prescribirán en dos años, contados en los términos del Artículo 81 de la Ley Sobre el Contrato de Seguro, desde la fecha del acontecimiento que les dio origen, salvo los casos de excepción, consignados en el Artículo 82 de la misma Ley.

La prescripción se interrumpirá no sólo por las causas ordinarias, sino también por:

- La presentación de reclamaciones ante la Comisión Nacional para la Protección y Defensa de los Usuarios de Servicios Financieros.
- El inicio del procedimiento a que se refiere el Artículo 68 de la Ley de Protección y Defensa al Usuario de Servicios Financieros.

La suspensión de la prescripción de las acciones a que pudieren dar lugar, sólo procede por la interposición de la reclamación ante la Unidad Especializada de Atención de Consultas y Reclamaciones de Allianz, de conformidad con lo dispuesto en el segundo párrafo de la fracción V del Artículo 50 Bis de la Ley de Protección y Defensa al Usuario de



15A

CAAS

6. DELIMITACION GEOGRAFICA DE LA COBERTURA.

La cobertura de seguros sólo ampara la Responsabilidad Civil Legal que se derive de los ensayos clínicos realizados en la República Mexicana.

7. SUMAS ASEGURADAS.

7.1.- El límite máximo que se obliga a satisfacer el Asegurador, por una o varias reclamaciones que se deriven del ensayo clínico descrito en las Condiciones Particulares, se haya especificado en dichas Condiciones.

En el supuesto de que la indemnización que se haya obligado a satisfacer el Asegurador por el conjunto de reclamaciones, excediera de la suma asegurada que se establece como límite máximo para todas las prestaciones, la indemnización a cada sujeto sometido a ensayo, quedará reducida en proporción ese exceso.

8. OBLIGACIONES DEL ASEGURADO Y/O ASEGURADOS.

8.1.- El Asegurado, comunicará a la Compañía, cualquier modificación del protocolo de ensayo.

8.2.- El Asegurado y/o Asegurados, notificarán inmediatamente la suspensión del ensayo clínico en caso de que ésta sea acordada por la autoridad competente, así como su reanudación. La forma de cumplimiento de esta obligación consistirá en el envío inmediato a la Compañía de copia de la resolución administrativa de suspensión o la de su levantamiento, según proceda.

8.3.- El investigador principal del ensayo o en su defecto el Promotor del mismo en calidad de Asegurado y/o Asegurados, respectivamente, notificará inmediatamente a la Compañía cualquier reacción adversa grave o inesperada que se observe en las personas sometidas al ensayo.

8.4.- El incumplimiento de las obligaciones anteriormente descritas tendrá las consecuencias legales que se establecen en los artículos 47 y correlativos y 52 de la Ley sobre el Contrato de Seguro.

9. EXCLUSIONES.

En ningún caso quedarán cubiertas por la Compañía:

9.1.- Los daños y perjuicios ocasionados por aquellos ensayos clínicos:

a) No autorizados previa y expresamente por la Secretaría de Salud y por el Comité de Ética de cada hospital o que incumplan manifiestamente las condiciones de dicha autorización.

b) Para los que no se dispone experimentación preclínica suficiente, que garantice que los riesgos que implica en las personas es admisible.

c) Realizados sin el consentimiento previo y libremente expresado del sujeto de la experimentación, cuando no se hayan cumplido las prestaciones de la Secretaría de Salud y/o entidad gubernamental autorizada.

d) Que infrinjan en su realización los postulados éticos que afectan la investigación sobre seres humanos, contenidas en la declaración de Helsinki o aquellas otras sucesivas que actualicen dichos postulados.

9.2.- Los gastos en que incurra el Comité de Ética.

9.3.- Daños que no estén en relación causal con el ensayo, aunque estos daños ocurran temporalmente durante la realización del mismo (p.e.: intoxicaciones alimentarias en el hospital, lesiones, etc.)

CMS

- CONDICIONES GENERALES PARA ENSAYOS CLÍNICOS

1. ASEGURADOS.

A los efectos del presente seguro, se consideran como asegurados el patrocinador o promotor del ensayo, el investigador y el hospital o centro donde se realicen los ensayos, encontrándose incluidos en todos los casos los directores, titulares, dependientes, colaboradores, asesores y en general cualquier persona que participe directa o indirectamente en los actos que son objeto de este seguro y que resultara responsable.

2. OBJETO DEL SEGURO.

El Seguro cubre la responsabilidad Civil Legal del Tomador del Seguro y/o Asegurados, que se derive de la realización del ensayo clínico, descrito en las Condiciones Particulares, por los daños personales causados a las personas sujetas a experimentación, así como por los perjuicios consecutivos que se deriven directamente de aquéllos, siempre y cuando los daños sean consecuencia del tratamiento con los medicamentos o sustancias empleadas en la experimentación autorizada o de las medidas terapéuticas o diagnósticas adoptadas para la realización del ensayo.

3. ALCANCE DEL SEGURO.

3.1.- Esta cobertura se extiende exclusivamente a la Responsabilidad Civil legal derivada del ensayo clínico identificado en las Condiciones Particulares, que se derive de las reclamaciones que pudieran formularse al Asegurado en base a las disposiciones del Código Civil.

3.2.- Quedan comprendidos, dentro del Límite Máximo de la cobertura, los gastos de defensa (abogado, perito, etc.).

4. UNIDAD DE SINIESTRO.

4.1.- A los efectos de la presente póliza se conceptúa como siniestro la reclamación o reclamaciones formuladas al Asegurado o el Asegurador conforme los términos recogidos en el punto 5.- Delimitación temporal de la cobertura.

4.2.- Se entenderá por reclamación:

a) Un procedimiento judicial o administrativo.

b) Un requerimiento formal y por escrito dirigido al Asegurado o Asegurador en ejercicio de las acciones legales que correspondan.

c) La comunicación al Asegurador de cualquier hecho o circunstancia concreta, conocida por primera vez por el Asegurado y notificada fehacientemente, que pueda razonablemente determinar la ulterior formulación de una petición de resarcimiento o hacer entrar en juego las garantías de la póliza.

4.3.- Se considerará como un solo y único siniestro:

a) El conjunto de reclamaciones que directa o indirectamente se produjeran en el curso de un mismo ensayo clínico, con independencia del número de afectados.

b) Todas las reclamaciones que tengan su origen en una misma causa común, producto, sustancia, ingrediente o medicamento concreto, sujeto a un mismo protocolo, ya se trate de un primer ensayo o de un ensayo clínico posterior.

4.4.- Se considerará como fecha de siniestro, la del momento de la primera reclamación, cualquiera sea previa en el tiempo, en los términos contemplados en el punto 4.2.

4.5.- Todas las reclamaciones derivadas de un mismo siniestro se reducirán a la fecha expresada en el punto anterior, a los efectos de la consideración del momento del siniestro.

5. DELIMITACION TEMPORAL DE LA COBERTURA.

La cobertura de seguro sólo ampara las reclamaciones que sean formuladas por daños derivados del ensayo clínico cubierto, siempre que las mismas se formulen durante el periodo de realización de aquél, o como máximo el Asegurador tenga constancia de ellas, de manera fehaciente y por escrito, dentro de los dos años siguientes a la finalización del ensayo clínico.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



-VIOLACIÓN DEL DERECHO A LA INTIMIDAD DE LAS PERSONAS.

Handwritten notes in blue ink, including the letters "Zhi" and "BR".



Handwritten initials "CMS" in blue ink.

REGULACION.

- CULPA GRAVE O INEXCUSABLE DE LA VICTIMA.
- DAÑO POR PRODUCTOS QUE CAREZCAN DE LOS PERMISOS DE LAS AUTORIDADES DE SALUD CORRESPONDIENTES.
- DAÑOS A PROPIEDAD DE EMPLEADOS.
- DAÑOS DERIVADOS DEL USO DE EMBARCACIONES.
- DAÑOS DERIVADOS DEL USO DE MTBE (METIL TER BUTIL ETER), TAME (TER AMIL METIL ETER), DIPE (DI-ISOPROPIL ETER) Y TBA (TER BUTIL ALCOHOL).
- DAÑOS DERIVADOS POR EL USO DE PCB'S, PCNB'S, ORGANOCORADOS, DDT, CLOROFUOROCARBURROS, DIOXINAS, TEREFTALATOS.
- DAÑOS CAUSADOS POR ENFERMEDADES PROFESIONALES.
- DAÑOS INMATERIALES NO CONSECUENCIALES.
- DAÑOS POR PLOMO.
- DAÑOS POR PRODUCTOS EN VÍAS DE EXPERIMENTACIÓN.
- DAÑOS PUNITIVOS Y EJEMPLARES.
- DAÑOS RELACIONADOS CON EL SIDA O SARS.
- DIETALYST.
- ERRORES Y OMISIONES.
- FUERZA MAYOR.
- GARANTÍA DEL PRODUCTO.
- GASTOS DERIVADOS DE LIMPIAR Y/O REMOVER CONTAMINANTES 'CLEAN UP COSTS'
- INCUMPLIMIENTO DE CONTRATOS.
- INEFICIENCIA DE LOS PRODUCTOS.
- INFIDELIDAD DE RIESGOS FINANCIEROS.
- INJURIA O DIFAMACIÓN.
- OXIQUINOLINA.
- PÉRDIDA FINANCIERA PURA.
- PRUEBAS CLÍNICAS Y CUALQUIER TIPO DE MANIPULACIONES GENÉTICAS Y USO DE GENES.
- RC CONTRACTUAL.
- RC DEPOSITARIOS.
- RC DE DIRECTORES Y ADMINISTRADORES.
- RC HOTELERÍA
- RC PATRONAL.
- RC POR PRODUCTOS RELACIONADOS CON INDUSTRIA AERONÁUTICA Y FERROVIARIA.
- RC PROFESIONAL.
- RC RIESGOS DE MINERÍA
- RECLAMACIÓN CON ACTOS DE GUERRA Y CONMOCIÓN CIVIL.
- RECLAMACIONES DERIVADAS DE RIESGOS 'OFFSHORE'.
- RECLAMACIONES DERIVADAS DEL USO DE ENERGÍA NUCLEAR Y/O ATÓMICA.
- RECLAMACIONES DERIVADAS DEL USO DE INTERNET.
- REINSTALACIÓN AUTOMÁTICA DE SUMA ASEGURADA.
- RENUNCIA DE SUBROGACIÓN.
- RESPONSABILIDAD DE EMPRESAS RELACIONADAS CON LA NANOTECNOLOGIA.
- RESPONSABILIDAD POR DERECHO DE PATENTES COPYRIGHT.
- RESPONSABILIDAD REAL O PRESUNTA DE CUALQUIER TIPO O EN CONSECUENCIA DEL COMPONENTE GENETICO MODIFICADO DE UN OMG, CUALQUIER PROTEINA DERIVADA DEL MISMO, O CUALQUIER PRODUCTO QUE CONTenga DICHO COMPONENTE O PROTEINA.
- RESPONSABILIDADES Y/O DAÑOS DERIVADOS POR CENTROS DE PRODUCCIÓN DOMICILIADOS EN EL EXTRANJERO.
- RETIRADA DEL PRODUCTO.
- RIESGOS DEL MERCADO FINANCIERO, ES DECIR, CUALQUIER EXPOSICIÓN A LOS MERCADOS FINANCIEROS A TRAVÉS DE LA REFERENCIA DIRECTA A LOS VALORES DE LA BOLSA DE VALORES O INDICES O TASAS DE INTERES.
- RIESGOS RELACIONADOS CON LA EXPLOTACIÓN DE MINAS SUBTERRÁNEAS.
- SECUESTRO Y RESCATE
- SEGUROS DE PROTECCION E INDEMNIZACION
- SUPUESTOS DE CALUMNIA.
- TABACO Y PRODUCTOS DEL TABACO.
- CLÁUSULA DE EXCLUSIÓN DE TERRORISMO NMA 2920
- TODOS LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL AÑO 2000.
- UBICACIONES DOMICILIADAS EN EL EXTRANJERO.
- USO INADECUADO.

[Handwritten signatures and initials in blue ink]



ANEXO - EXCLUSIONES GENERALES DE RESPONSABILIDAD CIVIL

- LOS DAÑOS Y PERJUICIOS OCASIONADOS POR AQUELLOS ENSAYOS CLÍNICOS:
 - A.- NO AUTORIZADOS PREVIA Y EXPRESAMENTE POR LA SECRETARÍA DE SALUD Y POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE CADA HOSPITAL O QUE INCUMPLAN MANIFIESTAMENTE LAS CONDICIONES DE DICHA AUTORIZACIÓN.
 - B.- PARA LOS QUE NO SE DISPONE EXPERIMENTACIÓN PRECLÍNICA SUFICIENTE, QUE GARANTICE QUE LOS RIESGOS QUE IMPLICA EN LAS PERSONAS ES ADMISIBLE.
 - C.- REALIZADOS SIN EL CONSENTIMIENTO PREVIO Y LIBREMENTE EXPRESADO DEL SUJETO DE LA EXPERIMENTACIÓN, CUANDO NO SE HAYAN CUMPLIDO LAS PRESTACIONES DE LA SECRETARÍA DE SALUD Y/O ENTIDAD GUBERNAMENTAL AUTORIZADA.
 - D.- QUE INFRINJAN EN SU REALIZACIÓN LOS POSTULADOS ÉTICOS QUE AFECTAN LA INVESTIGACIÓN SOBRE SERES HUMANOS, CONTENIDAS EN LA DECLARACIÓN DE HELSINKI O AQUELLAS OTRAS SUCESIVAS QUE ACTUALICEN DICHS POSTULADOS.
- LOS GASTOS EN QUE INCURRA EL COMITÉ DE ÉTICA.
- DAÑOS QUE NO ESTÉN EN RELACIÓN CAUSAL CON EL ENSAYO, AUNQUE ESTOS DAÑOS OCURRAN TEMPORALMENTE DURANTE LA REALIZACIÓN DEL MISMO (P.E.: INTOXICACIONES ALIMENTARIAS EN EL HOSPITAL, LESIONES, ETC.)
- RECLAMACIONES PROCEDENTES DEL SUJETO DEL ENSAYO, BASADAS EN QUE EL PRODUCTO NO ALCANCE LOS FINES CURATIVOS PREVISTOS.
- RECLAMACIONES DERIVADAS DE DAÑOS CAUSADO DIRECTA E INDIRECTAMENTE POR EL DENOMINADO VHI, ASÍ COMO LAS VARIACIONES, MODIFICACIONES O MUTACIONES DEL MISMO, EN RELACIÓN CON LA ADQUISICIÓN O TRANSMISIÓN DEL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA) O CUALQUIER ENFERMEDAD SIMILAR, AUNQUE SE DENOMINE DE DIFERENTE FORMA, O BIEN POR ERROR DE DIAGNÓSTICO DE LAS CITADAS DOLENCIAS.
- DAÑOS NUCLEARES DE CUALQUIER CLASE.
- DAÑOS GENÉTICOS Y ENFERMEDADES GENÉTICAS O HEREDITARIAS, TALES COMO LAS CROMOSOPATÍAS, METABOLOPATÍAS, ANOMALÍAS DE ÓVULO, EMBRIÓN O FETO, ASÍ COMO LA MALFORMACIÓN O DEFORMACIÓN CONGÉNITA DEL NIÑO.
- RESPONSABILIDADES RESULTANTES DE LA APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA, INSEMINACIÓN ARTIFICIAL (IA), FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV), TRANSFERENCIA DE EMBRIONES (TE) Y LA TRANSFERENCIA INTRATUBICA (TIG) Y LA DENOMINADA INGENIERÍA GENÉTICA.
- DAÑOS A LA SALUD DEL SUJETO SOMETIDO A ENSAYO, CUANDO ÉSTOS SEAN INHERENTES A LA PATOLOGÍA OBJETO DE ESTUDIO.
- DAÑOS O PERJUICIOS DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS PROPIOS DE LA MEDICACIÓN PRESCRITA PARA LA PATOLOGÍA OBJETO DE ESTUDIO, O CUANDO SEA CONSECUENCIA DE QUE EL SUJETO SOMETIDO A ENSAYO, DESOIGA INTENCIONADAMENTE LAS PRESCRIPCIONES REALIZADAS POR LAS PERSONAS ENCARGADAS DE LLEVAR A CABO EL MISMO.
- LA EVOLUCIÓN PROPIA DE SU ENFERMEDAD, COMO CONSECUENCIA DE LA INEFICACIA DEL TRATAMIENTO.
- LAS DERIVADAS DE COMPROMISOS CONTRACTUALES DEL ASEGURADO QUE VAYAN MÁS ALLÁ DE LAS RESPONSABILIDADES QUE ESTRICTAMENTE DETERMINA LA LEY.
- BIENES ASEGURABLES BAJO EL RAMO DE INCENDIO Y RIESGOS ALIADOS.
- BIENES BAJO CUSTODIA.
- CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS EMF.
- CASO FORTUITO.
- CLIMA U OTRO DERIVADOS
- COBERTURA DE RESPONSABILIDAD POR PRODUCTOS DEFECTUOSOS PARA FABRICANTES FARMACEUTICOS / QUIMICOS DOMICILIADOS EN ESTADOS UNIDOS. DOMICILIADOS EN ESTADOS UNIDOS INCLUYE FILIALES ESTADOUNIDENSES DE EMPRESAS NO ESTADOUNIDENSES.
- COBERTURA DE RESPONSABILIDAD PARA PRODUCTOS DE SANGRE Y PRODUCTOS SANGUINEOS QUE INCLUYEN PREPARACIONES DE SANGRE, SUEROS, PLASMA Y SANGRE TOTAL EN LA MEDIDA EN QUE SE DERIVEN DE SANGRE HUMANA Y ESTEN DESTINADOS PARA SU USO COMO MEDICAMENTO. SIN EMBARGO, LA RESPONSABILIDAD PUEDE ESTAR CUBIERTA CUANDO DICHA ACTIVIDAD ES SECUNDARIA E INCIDENTAL, EN TODOS LOS CASOS SE EXCLUYE CUALQUIER RESPONSABILIDAD POR SANGRE CONTAMINADA O SANGRE DE MALA CALIDAD.
- COBERTURA NO ADMITIDA CUANDO ESTE LEGALMENTE PROHIBIDA.
- COLISIONES.
- CONSTRUCCION Y/U OPERACIÓN DE PLANTAS TERMoeLECTRICAS DE LIGNITO/CARBON COMO COMBUSTIBLE INDIVIDUAL O MINAS DONDE SE EXTRAE LIGNITO/CARBON.
- CONTAMINACIÓN PAULATINA.
- CUALQUIER RECLAMACION RELACIONADA DIRECTA O INDIRECTAMENTE CON ASBESTOS.
- CUALQUIER PERDIDA, COSTO O GASTO CUBIERTO POR UN SEGURO OBLIGATORIO BAJO CUALQUIER LEY O

CMS

ESTA PÓLIZA NO ASEGURA EN CONTRA DE CUALQUIER PERDIDA, DAÑO, RECLAMACIÓN, COSTO, GASTO U OTRA SUMA DIRECTA O INDIRECTA DERIVA DE O CON RELACIÓN A:
MOHO, MILDEU, HONGO, ESPORAS, CUALQUIER VIRUS U OTRO MICROORGANISMO DE CUALQUIER TIPO, NATURALEZA O DESCRIPCIÓN INCLUYENDO PERO NO LIMITADO A CUALQUIER SUSTANCIA CUYA PRESENCIA CONTenga UNA AMENAZA ACTUAL O POTENCIAL A LA SALUD HUMANA.

ESTA EXCLUSIÓN APLICA NO IMPORTANDO EXISTA:

- A) CUALQUIER DAÑO O PERDIDA FÍSICO A LA PROPIEDAD ASEGURADA;
 - B) CUALQUIER RIESGO O CAUSA ASEGURADA, CONTRIBUYA O NO CONCURRENTEMENTE O EN CUALQUIER SECUENCIA;
 - C) CUALQUIER PERDIDA DE USO, OCUPACIÓN O FUNCIONALIDAD; O
 - D) CUALQUIER ACCIÓN REQUERIDA, INCLUYENDO PERO NO LIMITADA A REPARAR, REEMPLAZAR, REMOVER, LIMPIAR, ABATIR, DISPONER, REUBICAR O TOMAR PASOS PARA ATENDER ASUNTOS MÉDICOS, LEGALES
- ESTA EXCLUSIÓN REEMPLAZA Y SUSTITUYE CUALQUIER PROVISIÓN EN LA PÓLIZA QUE OTORQUE ASEGURAMIENTO, EN UN TODO O EN PARTE, POR ESTOS CONCEPTOS

DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 40 DE LA LEY SOBRE EL CONTRATO DE SEGURO LA COMPAÑÍA OTORGA AL CONTRATANTE EL PLAZO DE 30 DÍAS NATURALES A PARTIR DE LA FECHA DE EMISIÓN PARA REALIZAR EL PAGO DE PRIMA.

COBERTURAS Y SUBLIMITES:

ENSAYOS CLÍNICOS	2,000,000 POR EVENTO Y 2,000,000 EN EL AGREGADO ANUAL
------------------	---

DEDUCIBLES

ENSAYOS CLÍNICOS	SIN DEDUCIBLE
------------------	---------------

La presente póliza fue elaborada con la información proporcionada por el asegurado y su asesor en seguros.

Las cláusulas no mencionadas en la presente póliza no se encuentran amparadas.



Para cualquier aclaración, queja, o duda no resuelta en relación con su seguro, contacte a la Unidad Especializada de Atención a Usuarios (UNE), en Blvd. Manuel Ávila Camacho 164, piso 1, Col. Lomas de Barrilaco, Ciudad de México C.P. 11010, en un horario de atención de lunes a jueves de 09:00 a 13:00 y de 15:00 a 17:00 horas y viernes de 09:00 a 14:00 horas, llamar a los teléfonos (55) 5201-3039 y del interior de la república al (01 800) 111 12 00 ext. 3039 o enviar un correo electrónico a claudia.espinosa@allianz.com.mx

También puede contactar a la Comisión Nacional para la Protección y Defensa de los Usuarios de Servicios Financieros (CONDUSEF), Avenida Insurgentes Sur, número 762, Colonia del Valle, Delegación Benito Juárez, Código Postal 03100, Ciudad de México. Centro de atención telefónica 5340 0999 y 01 800 99 98080. webmaster@condusef.gob.mx, www.condusef.gob.mx.

C.125

CONDICIONES PARTICULARES

SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL.

ESTÁ ASEGURADA DENTRO DEL MARCO DE LAS CONDICIONES GENERALES DE LA PÓLIZA Y COBERTURAS ADICIONALES CONTRATADAS, SALVO EXCLUSIONES, LA RESPONSABILIDAD CIVIL EN QUE INCURRIERE EL ASEGURADO POR DAÑOS A TERCEROS, DERIVADA DE LAS ACTIVIDADES PROPIAS DE LA INDUSTRIA QUE SE MENCIONA EN LA CARÁTULA DE ESTA PÓLIZA.

ASEGURADO ADICIONAL

ORSOBIO INC

LÍMITE MÁXIMO DE RESPONSABILIDAD

2,000,000.00 POR EVENTO Y EN EL AGREGADO ANUAL

GIRO PRINCIPAL

LABORATORIOS DE ANALISIS CLINICOS

TERRITORIALIDAD

MÉXICO

JURISDICCIÓN

MEXICANA

RAMO:

RC ENSAYOS CLÍNICOS

PRIMA:

6,500.00

FORMA PÓLIZA:

CLAIMS MADE

RETROACTIVIDAD PÓLIZA:

NO. PROTOCOLO:

2716-CL-102

DESCRIPCIÓN DE ENSAYO:

ESTUDIO DE FASE 2A PARA EVALUAR LA SEGURIDAD, TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE TLC-2716 EN SUJETOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA Y ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO MEXICO

PAÍS DE ESTUDIO:

MEDICAMENTO DE PRUEBA:

DISPOSITIVO MÉDICO:

CÓDIGO ATC:

ADULTOS:

MENORES DE 16:

OTROS PARTICIPANTES:

EXPERIENCIA DEL MEDICAMENTO:

NO. PACIENTES:

30

SUJECIONES GENERALES:

3/1

Q

BR

GE

CONSIDERACIONES ESPECIALES

TIPO DE ENSAYO: FARMACEUTICO FASE II



CMAS

PÓLIZA DE SEGURO

NOMBRE O RAZÓN SOCIAL			CARÁTULA DE PÓLIZA	
AVANT SANTE RESEARCH CENTER, S.A. DE C.V. ORSOBIO INC			RESPONSABILIDAD CIVIL	
NÚMERO DE PÓLIZA	FECHA DE EMISIÓN	12:00 HRS VIGENCIA 12:00 HRSDESDE HASTA	MONEDA	FORMA DE PAGO
RCID/00004092	25/08/2023	25/09/2023 25/09/2024	DÓLARES	ANUAL
NOMBRE	AVANT SANTE RESEARCH CENTER, S.A. DE C.V.			
DIRECCIÓN	AV. LAZARO CARDENAS 500 COL.RESIDENCIAL SAN AGUSTIN C.P. 66260 SAN PEDRO GARZA GARCÍA NUEVO LEÓN			
LIMITE MÁXIMO DE RESPONSABILIDAD	2,000,000.00 POR EVENTO Y EN EL AGREGADO ANUAL			
GIRO	712001 LABORATORIOS, PRUEBAS E INVESTIGACIÓN LABORATORIOS DE ANALISIS CLINICOS			
PRIMA NETA	6,500.00			
AGENTE	ALLIANZ MEXICO, S.A.,.			

En cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 202 de la Ley de Instituciones de Seguros y de Fianzas, la documentación contractual y la nota técnica que integran este producto de seguro, quedaron registradas ante la Comisión Nacional de Seguros y Fianzas, a partir del día 27 de Octubre de 1987, con el número 50768.

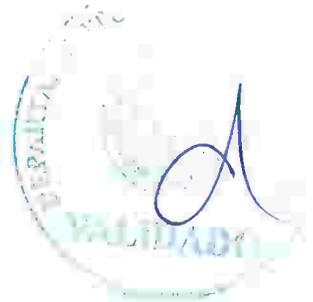
En testimonio de lo cual la Compañía firma la presente póliza en la Ciudad de México, en la fecha de su emisión. BLVD. MANUEL AVILA CAMACHO 164, COL. LOMAS DE BARRILACO CIUDAD DE MEXICO, C.P. 11010. TEL. 5201-3000 FAX 5540-1618 R.F.C AMS 950419 EG4

Director General

G
 Shi
 P
 JSP

C/23

SIN TEXTO



CMS

**Certificado de Seguro
- Ensayos Clínicos -**

México DF a 11 de agosto de 2023

Asegurado: Avant Santé Research Center S.A. de C.V.

Dirección: Lázaro Cárdenas No. 500, Residencial San Agustín 1er Sector.
San Pedro Garza Garcia, Nuevo Leon, C.P. 66260 Mexico

Patrocinador: OrsoBio Inc.,

Número De Protocolo: 2716-CL-102

Título De Protocolo: Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Duracion Del Estudio: Del 25/09/2023 al 25/09/2024

Número De Pacientes: 30

Límite: 2,000,000 USD por evento y en el agregado vigencia

Deducible: Cero

Condiciones: Como texto de Allianz México, S.A de C.V.
para los ensayos clínicos

Lo anterior queda sujeto a los términos y condiciones de la póliza del Programa Mundial suscrito a su favor por Grupo Allianz

Atentamente



Isaac Mejia Diaz
Multinational Underwriter



SIN TEXTO

DEPARTAMENTO DE
VALIDACIÓN
d
CMAS

APÉNDICE 7

Póliza de seguro de responsabilidad Civil

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

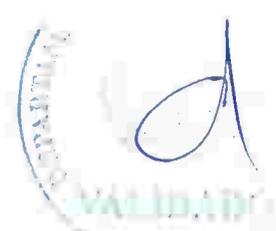
[Handwritten signature]



[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

SIN TEXTO



5/25

CARTA DE RECONOCIMIENTO DE ALCANCES DEL CONVENIO



Firma de conformidad y conocimiento.
Mtra. Patricia Carolina Campa Moya,
Apoderada de SMO and Scientific Services
S.A.P.I. de C.V. ("EtCurae" ®)

C.C. Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez (INVESTIGADOR PRINCIPAL).



SIN TEXTO



CARTA DE RECONOCIMIENTO DE ALCANCES DEL CONVENIO

San Pedro Garza García a 24 de junio de 2024.

Asunto: Carta de Reconocimiento de Alcances del Convenio
Marco de Concertación con folio
INCMN334/8/PI/038/2024.

Dr. José Sifuentes Osornio,
Director General del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez,
Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México.

PRESENTE.

Estimado Dr. José Sifuentes Osornio:

Me dirijo a usted en representación de **Avant Santé Research Center S.A. de C.V. como "CRO"** autorizada de **OrsoBio, Inc.** en calidad de Patrocinador del **Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.** A través de la presente, deseamos expresar nuestro reconocimiento y aceptación de los términos y condiciones contenidos en el convenio con folio **INCMN334/8/PI/038/2024**, celebrado el día 14 de junio de 2024, entre SMO AND SCIENTIFIC SERVICES S.A.P.I. DE C.V., y el Instituto a su apreciable cargo.

Al respecto, nos es grato informarle que hemos revisado con detenimiento los alcances del mencionado Convenio y comprendemos plenamente las responsabilidades y obligaciones que se derivan del mismo y así mismo, hemos notificado al Patrocinador dichos alcances; por lo que reconocemos el impacto potencial que este acuerdo puede tener en el desarrollo y ejecución del proyecto antes referido.

Por lo anterior, nos comprometemos a proporcionar el apoyo necesario para garantizar el cumplimiento y los alcances inherentes al CRO y Patrocinador en relación al Convenio antes citado, a fin de que el Proyecto se lleve a cabo de manera efectiva y se ejecute conforme a lo planificado. Nuestro objetivo es asegurar que todas las partes involucradas se beneficien del acuerdo y que el proyecto se desarrolle exitosamente.

Agradecemos la oportunidad de colaborar con ustedes y reafirmamos nuestro compromiso con los objetivos establecidos en el convenio.

Quedamos a su disposición para cualquier consulta adicional o para coordinar las acciones necesarias en adelante.

Atentamente,


John Sridhar Ravela.
Representante Legal de Avant Santé Research,
S.A. de C.V.








SIN TEXTO



CMAS

APÉNDICE 6

Carta de Reconocimiento de Alcances del Convenio

[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
[Handwritten signature]
[Handwritten initials]



DEPARTAMENTO EDUCACION VALLES
2015

SIN TEXTO



C/AS



Nombre del testigo n.º 1

Firma del testigo n.º 1

Dirección del testigo n.º 1

Fecha y hora de la firma

Relación con la pareja embarazada

Teléfono del testigo n.º 1

Nombre del testigo n.º 2

Firma del testigo n.º 2

Dirección del testigo n.º 2

Fecha y hora de la firma

Relación con la pareja embarazada

Teléfono del testigo n.º 2

FIN DE LA SECCIÓN



CMAS



Declaración del médico del estudio/ investigador principal

Yo, el abajo firmante, investigador / integrante del personal del estudio, confirmo que he proporcionado verbalmente la información sobre el embarazo, he respondido todas las preguntas adicionales y que no he ejercido presión alguna sobre la pareja embarazada para que participe en el estudio.

Declaro que he actuado de total conformidad con los principios éticos que se describen en las guías de buenas prácticas clínicas y otras leyes nacionales e internacionales en vigencia.

He dado una explicación verbal del estudio; sus procedimientos y riesgos, y entiendo que la pareja embarazada comprendió esa explicación.

Se proporcionará a la pareja embarazada un duplicado de este formato de consentimiento informado, firmado por ambas partes.

Nombre del investigador que obtiene el consentimiento (en letra de molde)

Firma del investigador que obtiene el consentimiento

Fecha de la firma

Declaración de testigo

La información del formato de consentimiento se explicó con precisión y pareció ser comprendida por la pareja embarazada. El consentimiento informado se dio libremente.

Los abajo firmantes, declaran decir la verdad que han sido testigos de la explicación del Formato de Consentimiento Informado y de la obtención del Consentimiento Informado de la pareja embarazada que, a su leal saber y entender, el sujeto del estudio ha recibido una explicación completa, detallada, comprendiendo claramente la naturaleza, los riesgos y los beneficios de proporcionar información relacionada con el embarazo como parte de este estudio y ha optado por dar su consentimiento manera libre y voluntaria.

2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán).



BR
CNS

Formulario de Consentimiento Informado

En cuanto a mi participación en el estudio:

- He leído la información presentada en este formato de consentimiento informado y me la han explicado en palabras y términos que entiendo.
- Entiendo que mi consentimiento para que se recolecte la información sobre mi embarazo y la de mi bebé es completamente voluntario.
- Entiendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento.
- Acepto voluntariamente otorgar mi permiso para que se recolecte información sobre mi embarazo, el nacimiento y la salud de mi bebé.
- Autorizo la divulgación de mi información médica al Patrocinador, autoridades regulatorias relevantes y el Comité de Ética/Comité de Investigación.
- Entiendo que se me proporcionará un duplicado de este formato de consentimiento firmado.
- He leído esta información he tenido la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas dichas preguntas. Entiendo que no he renunciado a ninguno de mis derechos legales o los de mi bebé.

Nota: Si la pareja embarazada no puede leer o escribir, colocará su huella digital y designará a otra persona que firmará su nombre.

*Nombre de la pareja embarazada/persona que
consiente (en letra de molde)*

*Firma de la pareja embarazada/ persona que
consiente*

*Nombre del representante autorizado en letra de
molde
(si corresponde)*

*Firma del representante legal autorizado
(si corresponde)*

Fecha de la firma

Fecha de la firma (si corresponde)





OrsoBio, Inc. / Número de Protocolo 2716-CL-102, Formulario de Consentimiento Informado de Pareja Embarazada Página 6 de 9

Comité de Ética en Investigación (CEI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dirección: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Presidente del CEI: Sergio César Hernández Jiménez

Teléfono: 55 5487 0900

9. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y RETIRO DE SU PARTICIPACIÓN

La decisión de permitir la recolección y el uso de su información sobre su embarazo y el nacimiento y salud de su bebé es suya y es completamente voluntaria.

Si usted decide autorizar la recolección de su información, recuerde que puede cambiar de opinión en cualquier momento. Su decisión no dará lugar a ninguna sanción. Su decisión tampoco afectará de ninguna manera a su pareja o su habilidad de continuar participando en este estudio. Si decide no participar o discontinuar su participación, su decisión no afectará sus futuras relaciones con el Centro de Estudios o el Patrocinador.

Si decide no autorizar la recolección y uso de su información, esto no afectará de ninguna manera el cuidado médico para usted o su bebé.

Si desea retirar su consentimiento en cualquier momento, debe ponerse en contacto con el médico del estudio.

10. DISPOSICIÓN A RESPONDER PREGUNTAS

Antes de firmar este formato, haga cualquier pregunta sobre cualquier aspecto de este formato que no le quede claro. Tome el tiempo necesario para pensar bien en su decisión.

Si en cualquier momento tiene alguna duda, preocupación o problema sobre la recolección de su información o la de su bebé, o si piensa que usted o su bebé puedan tener un problema con la recolección de su información o con el estudio, pueden contactar al Médico del Estudio.

FIN DE LA SECCIÓN

2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Específico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán).



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



información no puede ser rastreada de vuelta hacia usted. Nombres y direcciones serán removidas de cualquier información sobre usted o su bebé que dejen las instalaciones del centro de investigación y será reemplazada por números únicos relacionados al número de participante de su pareja en el estudio, para que usted o su bebé no puedan ser identificados. Podríamos usar la información nosotros, o podríamos entregar o dar acceso a la información como parte del estudio de investigación y para fines de inspección con el fin de verificar los procedimientos y los datos a:

- El Patrocinador (OrsoBio, Inc.) y sus representantes.
- Entidades y Autoridades Regulatorias como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México.
- Comité de Ética en Investigación (CEI): **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** y el Comité de Investigación (CI) de **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán** (quienes revisaron y aprobaron este estudio).

El Centro de Investigación “**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán**” está obligado bajo los términos de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a proteger la privacidad de su información médica y a usar o divulgar la información obtenida sobre usted en relación con este estudio de investigación solo según lo autorizado por usted en este formato de consentimiento informado, como se describió previamente.

Usted tiene el derecho de revocar (cancelar) el permiso que nos otorgue para usar o divulgar su información médica en cualquier momento dando notificación por escrito al Médico del Estudio. Sin embargo, la cancelación no aplica si hemos actuado con su permiso, por ejemplo, la información que ya haya sido utilizada o revelada antes de la cancelación. Su autorización para que usemos y divulguemos la información médica protegida suya y de su bebé vencerá cuando su hijo cumpla 18 años de edad, a menos que usted la cancele antes.

Si usted decide cancelar su autorización, esto no tendrá impacto alguno en usted o en la participación de su pareja en el estudio de investigación.

8. A QUIEN CONTACTAR EN CASO DE DUDAS

Si usted tiene alguna duda sobre su participación, o alguna inquietud sobre el estudio, puede contactar personalmente al:

Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez

Centro de Investigación: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

o llamar al teléfono: 55 5487 0900 ext. 2711

Para más aclaraciones sobre sus derechos, preocupaciones o sugerencias relacionadas a la recolección de su información médica sobre su embarazo y la de su bebé, póngase en contacto con:

2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Específico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán).





embarazo, el parto y los cuidados del bebé serán absorbidos por usted y/ por su seguro médico de manera usual.

5. PAGOS Y OTRAS COMPENSACIONES POR SU PARTICIPACIÓN.

Si decide permitir la recolección de información correspondiente a su embarazo, no recibirá ninguna compensación

6. ALTERNATIVAS

Tiene la opción de no permitir la recolección y uso de la información sobre su embarazo y la salud de su bebé para los propósitos de este estudio.

7. CONFIDENCIALIDAD

El patrocinador del estudio es responsable de todos los datos personales que se recopilen de usted o su bebé durante el estudio y de asegurarse que todas las personas que trabajan en el estudio cumplan con los requisitos de protección de datos para la recolección, uso y procesamiento de los datos personales recolectados para este estudio.

Al autorizarnos recolectar información de su embarazo y la de su bebé, usted otorga al médico del estudio y al personal asociado con este estudio de investigación, su permiso para usar o revelar la información que recolectemos. Usaremos esta información con el propósito de recopilar información que pueda ayudarnos y al Patrocinador a entender mejor los riesgos potenciales para cualquier bebé no nacido cuyo padre estaba recibiendo el medicamento de investigación evaluado en nuestro estudio de investigación.

La información que usemos o reveleemos incluye información personal y médica sobre su embarazo, así como el nacimiento y estado de salud de su bebé, la cual puede incluir información relacionada a su salud, fecha de concepción, el desarrollo de su embarazo, tratamientos médicos que usted pueda recibir y el estado de salud de su bebé después de nacer.

La información recolectada podría ser entregada a representantes de compañías y asesores del Patrocinador o Autoridades Regulatorias fuera de su país. No obstante, OrsoBio, Inc., quien controlará el uso de esta información, mantiene altos estándares de confidencialidad y protección, y tomará todos los pasos apropiados para proteger la confidencialidad y seguridad de su información personal, así como la de su bebé bajo los términos de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Información personal sensible (por ejemplo, la fecha de Nacimiento), será recolectada y procesada, pero OrsoBio, Inc. usará y entregará su información solo con propósitos regulatorios y de investigación. Usted y su bebé no serán mencionados por nombre o identificados en ningún reporte o publicación y la

2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán).

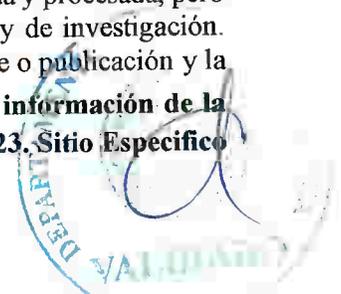
G

P

Li

BR

CINAS





Se le notificará de cualquier información nueva que pueda hacerle cambiar de parecer sobre participar o continuar participando con el seguimiento.

Si decide formar parte, se le pedirá que firme y feche este consentimiento informado. Se le entregará una copia firmada y fechada para que la guarde.

¿Cuál es el propósito de recolectar información sobre mi embarazo?

Los efectos de TLC-2716 en bebés que están por nacer o recién nacidos son desconocidos. Puesto que no hay información en humanos sobre los posibles riesgos para usted o su bebé, el Patrocinador (OrsoBio, Inc.) del estudio pide su permiso para recolectar información médica sobre su embarazo, su resultado y, si es apropiado, el nacimiento y salud de su bebé. El Patrocinador de este estudio aumenta continuamente el conocimiento sobre sus productos, incluyendo TLC-2716, y cumple con las recomendaciones de Agencias Regulatorias incluyendo la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México, al recolectar información sobre el embarazo en mujeres embarazadas o que quedan embarazadas mientras ellas mismas o su pareja participan en un estudio de investigación clínica. Por lo tanto, OrsoBio, Inc. pide de su participación en una importante actividad de monitoreo de seguridad. Esto ayudará a OrsoBio, Inc. y a otros a entender mejor los efectos, si los hubiere, que TLC-2716 pueda tener en su embarazo y/o en su bebé recién nacido.

2. RIESGOS Y MALESTARES QUE USTED PODRÍA EXPERIMENTAR

No se espera que se presenten malestares por autorizar la recopilación de su embarazo. El riesgo de pérdida de confidencialidad de su información es mínimo. Su identidad y todos sus datos personales serán estrictamente protegidos y cualquier información obtenida en relación a este estudio que pueda identificarlo permanecerá confidencial bajo los términos de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Pregúntele al médico del estudio o al personal del estudio de su pareja si desea obtener más información sobre cómo se protegerá su información mientras participe en este seguimiento.

3. POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED

No hay beneficios directos para usted al formar parte de este seguimiento. La información puede ayudar a OrsoBio, Inc. a entender mejor los efectos de TLC-2716 en el curso del embarazo y en los bebés por nacer de las parejas de personas tomando TLC-2716.

4. COSTOS

Recolectar información sobre su embarazo no tendrá costo alguno para usted.

Ni OrsoBio, Inc. ni el médico del estudio serán responsables de los costos relacionados con su embarazo, parto y/o cuidados de su bebé. Esto significa que los gastos médicos habituales relacionados con el

2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán).

(Handwritten signatures and initials on the right margin)





Dirección: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Presidente del CEI: Sergio César Hernández Jiménez

Teléfono: 55 5487 0900

Comité de Investigación (CI):

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán
Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México

Presidente del CI: Carlos Arturo Hinojosa Becerril

Teléfono: 55 5487 0900

1. PROPÓSITO DE ESTE FORMATO

Se le ha pedido que forme parte en el seguimiento de embarazo para recolectar información sobre su embarazo.

Usted ha quedado embarazada mientras su pareja masculina (el padre biológico de su bebé) forma o formaba parte de este estudio de investigación. El estudio está o estaba probando un medicamento de investigación llamado TLC-2716, un medicamento que no ha sido autorizado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México ni por cualquier otra agencia reguladora de medicamentos en el mundo. Se recomienda que informe de esto a su doctor lo más pronto posible.

Por favor lea este formato cuidadosamente. El doctor o personal del estudio de su pareja leerán este formato con usted. El doctor o personal del estudio de su pareja responderán todas las preguntas que tenga.

Su decisión de autorizar la recolección de información sobre su embarazo y la de su bebé es completamente voluntaria. Si accede a tomar parte en el estudio, el equipo de estudio que trató a su pareja recolectará información médica, que puede incluir información relacionada a su salud, fecha de concepción, su embarazo, tratamientos médicos que pueda recibir, y la salud de su bebé después de nacer.

Puede pedir una copia de este formato sin sus firmas para pensar su decisión. Antes de tomar la decisión de autorizar la recolección de información sobre su embarazo y la de su bebé, puede también discutirlo con familia o amigos. Si decide no formar parte, esto no resultará en ninguna sanción o pérdida de beneficios. Si usted decide formar parte, usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento sin alguna sanción o pérdida de beneficios.

2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2013, Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán).



G
F
Shi
JSK
emas



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DIVULGACIÓN DE INFORMACIÓN DE LA PAREJA EMBARAZADA DEL PARTICIPANTE MASCULINO

Título del estudio: *Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico*

Número de Protocolo: *2716-CL-102*

Patrocinador: *OrsoBio, Inc.*

Centro de investigación: *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

Dirección del Centro de investigación: *Avenida Vasco de Quiroga N. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.*

Teléfono del Centro de investigación: *55 5487 0900 ext. 2711*

Investigador Principal: *Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez*
(Médico del Estudio)

Teléfono disponible las 24 horas: *55 4012 5772*

Hospital en caso de emergencia: *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga N. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Número (código) de la pareja del participante: _____

Comité de Ética en Investigación (CEI): *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

G
A
Li
JSR





Firma del investigador que obtiene el consentimiento

Fecha de la firma

Declaración de testigo

La información del formato de consentimiento se explicó con precisión y pareció ser comprendida por el sujeto. El consentimiento informado se dio libremente.

Los suscritos, declaran decir la verdad que han presenciado la explicación del Formulario de Consentimiento Informado y la obtención del Consentimiento Informado del paciente que, a su leal saber y entender, el sujeto del estudio ha recibido una explicación completa, detallada, que comprende claramente la naturaleza, los riesgos, los beneficios que conlleva su participación en este estudio y ha decidido participar de manera libre y voluntaria.

Nombre del testigo n.º 1

Firma del testigo n.º 1

Dirección del testigo n.º 1

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 1

Nombre del testigo n.º 2

Firma del testigo n.º 2

Dirección del testigo n.º 2

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 2

FIN DE LA SECCIÓN



Handwritten signatures and initials: G, P, Li, JSR, CNAS



Formato de Retiro de la Participación

Declaración del participante

Deseo retirar mi participación en el estudio anterior y entiendo que dicho retiro no afectará mi tratamiento de rutina, mi relación con quienes me tratan o mi relación con el sitio del estudio.

Nota: Si el participante no puede leer o escribir, colocará su huella digital y designará a otra persona que firmará su nombre en el lugar del participante (sujeto).

Nombre del sujeto en letra de molde

Firma del sujeto

Fecha de la firma

Nombre del representante autorizado en letra de molde
(si corresponde)

Firma del representante legal autorizado
(si corresponde)

Fecha de la firma (si corresponde)

Declaración del Médico del Estudio / Investigador Principal.

Yo, el abajo firmante, investigador / integrante del personal del estudio, confirmo que he proporcionado verbalmente la información necesaria sobre el estudio, que he respondido todas las preguntas adicionales y que no he ejercido presión alguna sobre el paciente para que participe en el estudio.

Declaro que he actuado de total conformidad con los principios éticos que se describen en las pautas de buenas prácticas clínicas y otras leyes nacionales e internacionales en vigencia.

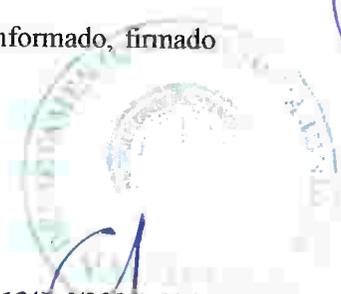
He dado una explicación verbal del estudio; sus procedimientos y riesgos, y estoy en el entendido que el participante comprendió esa explicación.

Se proporcionará al paciente un duplicado de este formulario de consentimiento informado, firmado por ambas partes.

Nombre del investigador que obtiene el consentimiento (en letra de molde)

[Handwritten signatures]

[Handwritten initials]





He dado una explicación verbal del estudio; sus procedimientos y riesgos, y estoy en el entendido que el participante comprendió esa explicación.

Se proporcionará al paciente un duplicado de este formulario de consentimiento informado, firmado por ambas partes.

Nombre del investigador que obtiene el consentimiento (en letra de molde)

Firma del investigador que obtiene el consentimiento

Fecha de la firma

Declaración de testigo

La información del formato de consentimiento se explicó con precisión y pareció ser comprendida por el sujeto. El consentimiento informado se dio libremente.

Los suscritos, declaran decir la verdad que han presenciado la explicación del Formulario de Consentimiento Informado y la obtención del Consentimiento Informado del paciente que, a su leal saber y entender, el sujeto del estudio ha recibido una explicación completa, detallada, que comprende claramente la naturaleza, los riesgos, los beneficios que conlleva su participación en este estudio y ha decidido participar de manera libre y voluntaria.

Nombre del testigo n.º 1

Firma del testigo n.º 1

Dirección del testigo n.º 1

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 1

Nombre del testigo n.º 2

Firma del testigo n.º 2

Dirección del testigo n.º 2

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 2



[Handwritten signatures and initials: G, P, Li, CMS JSR]

Formato de consentimiento Seguimiento del embarazo en mujeres participantes del estudio o en parejas femeninas de participantes masculinos en edad fértil

Aplicable para mujeres en edad fértil:

- Entiendo que, si quedo embarazada durante mi participación en el estudio, debo informar al personal del estudio y doy mi consentimiento para proporcionar la información requerida para el seguimiento del embarazo como se indica en este documento.

Aplicable para hombres en edad fértil:

- Soy consciente de que, si mi pareja queda embarazada durante la duración del estudio, debo informar al médico del estudio lo antes posible. Ese médico del estudio (investigador) me aconsejará sobre la atención médica para mi pareja si es necesario, y también me proporcionará el formato de consentimiento informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino para obtener su consentimiento y así obtener más información sobre el embarazo y el resultado.

Nota: Si el participante no puede leer o escribir, colocará su huella digital y designará a otra persona que firmará su nombre en el lugar del participante (sujeto).

Nombre del sujeto en letra de molde

Firma del sujeto

Fecha de la firma

Nombre del representante autorizado en letra de molde

(si corresponde)

Firma del representante legal autorizado
(si corresponde)

Fecha de la firma (si corresponde)

Declaración del Médico del Estudio / Investigador Principal.

Yo, el abajo firmante, investigador / integrante del personal del estudio, confirmo que he proporcionado verbalmente la información necesaria sobre el estudio, que he respondido todas las preguntas adicionales y que no he ejercido presión alguna sobre el paciente para que participe en el estudio.

Declaro que he actuado de total conformidad con los principios éticos que se describen en las pautas de buenas prácticas clínicas y otras leyes nacionales e internacionales en vigencia.



Declaración de testigo

La información del formato de consentimiento se explicó con precisión y pareció ser comprendida por el sujeto. El consentimiento informado se dio libremente.

Los suscritos, declaran decir la verdad que han presenciado la explicación del Formulario de Consentimiento Informado y la obtención del Consentimiento Informado del paciente que, a su leal saber y entender, el sujeto del estudio ha recibido una explicación completa, detallada, que comprende claramente la naturaleza, los riesgos, los beneficios que conlleva su participación en este estudio y ha decidido participar de manera libre y voluntaria.

Nombre del testigo n.º 1

Firma del testigo n.º 1

Dirección del testigo n.º 1

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 1

Nombre del testigo n.º 2

Firma del testigo n.º 2

Dirección del testigo n.º 2

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 2

FIN DE LA SECCIÓN



G

F

3/11

cas JSR



otros investigadores o empresas podrán patentar o vender los descubrimientos que resulten de esta investigación. En tal caso, no se le abonará cantidad alguna.

Nota: Si el participante no puede leer o escribir, colocará su huella digital y designará a otra persona que firmará su nombre en el lugar del participante (sujeto).

Nombre del sujeto en letra de molde

Firma del sujeto

Fecha de la firma

*Nombre del representante autorizado en letra de molde
(si corresponde)*

*Firma del representante legal autorizado
(si corresponde)*

Fecha de la firma (si corresponde)

Declaración del Médico del Estudio / Investigador Principal.

Yo, el abajo firmante, investigador / integrante del personal del estudio, confirmo que he proporcionado verbalmente la información necesaria sobre el estudio, que he respondido todas las preguntas adicionales y que no he ejercido presión alguna sobre el paciente para que participe en el estudio.

Declaro que he actuado de total conformidad con los principios éticos que se describen en las pautas de buenas prácticas clínicas y otras leyes nacionales e internacionales en vigencia.

He dado una explicación verbal del estudio; sus procedimientos y riesgos, y estoy en el entendido que el participante comprendió esa explicación.

Se proporcionará al paciente un duplicado de este formulario de consentimiento informado, firmado por ambas partes.

Nombre del investigador que obtiene el consentimiento (en letra de molde)

Firma del investigador que obtiene el consentimiento

Fecha de la firma

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G', a 'P', and 'Shi' with 'RA' below it, and 'CASS' at the bottom right.]



¿Quién tendrá acceso a mi historial médico?

Para llevar a cabo la investigación sobre sus muestras, OrsoBio, Inc. el patrocinador, utilizará la información codificada recopilada sobre usted en el estudio principal.

No se recogerá información identificable adicional ni muestras para esta futura investigación.

Para garantizar la confidencialidad de su información personal, su nombre y cualquier otra información que permita identificarle directamente no se incluirán en las muestras que su médico proporcione al Patrocinador o a los representantes autorizados del Patrocinador. En su lugar, sus muestras sólo se identificarán por su código de estudio. El personal del estudio mantendrá una lista en la que se relacionará su código con su nombre, de modo que sus muestras e información puedan ser identificadas en caso necesario.

Los siguientes grupos podrán tener acceso a su información codificada, que será analizada y almacenada en el extranjero:

- OrsoBio, Inc. y sus representantes autorizados.
- Personas y empresas que trabajan con o para el patrocinador (que pueden incluir a cientos de personas).
- Otros investigadores y empresas.
- Comités de ética e investigación, organismos reguladores u otros organismos gubernamentales de todo el mundo.

La información codificada de sus muestras genéticas podrá utilizarse indefinidamente para futuras investigaciones científicas y médicas. Si tiene alguna duda sobre la recolección y el uso de la información sobre usted, debe preguntar a un médico del estudio.

El patrocinador puede eliminar el código de su información de una forma que no podrá ser identificada, lo que se denomina "anonimización". Esto hace muy difícil (pero no imposible) identificar la información que le pertenece.

Derechos de propiedad

La información de este subestudio puede dar lugar a descubrimientos e invenciones o al desarrollo de un producto comercial. Los derechos sobre los mismos pertenecerán a OrsoBio Inc. Usted y su familia no recibirán ningún beneficio económico ni compensación, ni tendrán ningún derecho sobre los desarrollos, inventos u otros descubrimientos que puedan derivarse de esta información.

Acceso a los resultados de futuras investigaciones

No se le facilitarán los resultados de las pruebas, ya que se trata de una investigación exploratoria y no está diseñada para proporcionar información médica útil para usted o su médico. La investigación exploratoria se lleva a cabo en condiciones diferentes a las de los tipos de pruebas médicas de laboratorio que puede realizar su médico. Por lo tanto, la información que se obtenga de las pruebas realizadas con sus muestras no se le proporcionará a usted ni a su médico del estudio. Esta información no se incluirá en su historial médico y no tendrá ningún efecto sobre su atención médica.

La información obtenida de estas pruebas puede publicarse en una revista médica o presentarse en reuniones científicas, pero no de forma que pueda esperarse que le identifique. Los resultados de esta investigación pueden conducir a la aprobación de un producto para el tratamiento de la HTG y EHGNA. Usted entiende y acepta que, al autorizar el almacenamiento y análisis de sus muestras para una posible investigación futura, autoriza el uso de sus muestras, los subproductos de la muestra y cualquier producto desarrollado a partir de la muestra tal y como se describe en este formulario. El Patrocinador.

G
R
Li
SR
C-135



Formato de Consentimiento Subestudio opcional para investigación futura

¿Cuál es la finalidad del subestudio?

Se le pide que permita al Patrocinador almacenar y utilizar cualquiera de sus muestras de sangre sobrantes disponibles para futuras investigaciones. Las muestras pueden utilizarse para el análisis de biomarcadores y futuras investigaciones para aumentar el conocimiento y la comprensión de la biología de la HTG y EHGNA y ayudar al desarrollo de TLC-2716. En este subestudio no se realizan pruebas genéticas.

Esta investigación puede ayudar a los científicos a comprender mejor

- El efecto de TLC-2716 en el organismo
- Cómo procesa el organismo el TLC-2716.
- Quién podría beneficiarse con el TLC-2716
- Por qué algunas personas pueden tener efectos secundarios con TLC-2716

¿En qué consistirá mi participación en el subestudio?

Si decide dar su consentimiento para esta futura investigación, no se le recogerán muestras adicionales. Las muestras que se almacenarán y utilizarán para futuras investigaciones serán las muestras sobrantes recolectadas como parte del estudio principal.

¿Qué ocurre con mis muestras del subestudio?

Se almacenarán algunas muestras de sangre tomadas durante el estudio. Las muestras sobrantes se almacenarán en SciSafe (East Windsor, EE.UU.) hasta 15 años después de la finalización del estudio.

Las muestras sobrantes almacenadas y la información recopilada sobre usted durante el estudio podrán ser utilizadas por el Patrocinador o sus socios de investigación para futuras investigaciones. Las muestras sólo se utilizarán con fines de investigación previa aprobación del comité o comités de ética locales y/o autoridades reguladoras pertinentes.

¿Qué ocurre si no quiero participar en este subestudio?

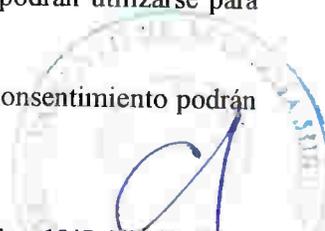
Su decisión de participar en este subestudio es completamente voluntaria, lo que significa que no está obligado a hacerlo y que ello no afectará a su participación en el estudio principal. Puede negarse a participar o dejar de participar en cualquier momento sin dar ninguna razón. Si decide dejar de participar en el subestudio en cualquier momento, su salida de este subestudio no afectará a la atención médica que pueda recibir ni a su participación en el estudio principal.

¿Qué ocurre si ya no deseo participar en este subestudio?

Puede retirarse del estudio en cualquier momento. Si desea retirarse, informe al médico del estudio o un miembro del personal del estudio.

Si decide dejar de participar en el subestudio o el médico del estudio lo retira del mismo, se conservarán las muestras de investigación que hayan sido conservadas con anterioridad y podrán utilizarse para futuros análisis, a menos que usted solicite que se destruyan sus muestras.

Los resultados de las muestras que se analizaron antes de que usted retirara su consentimiento podrán seguir utilizándose y divulgándose.





Declaración de testigo

La información del formato de consentimiento se explicó con precisión y pareció ser comprendida por el sujeto. El consentimiento informado se dio libremente.

Los suscritos, declaran decir la verdad que han presenciado la explicación del Formulario de Consentimiento Informado y la obtención del Consentimiento Informado del paciente que, a su leal saber y entender, el sujeto del estudio ha recibido una explicación completa, detallada, que comprende claramente la naturaleza, los riesgos, los beneficios que conlleva su participación en este estudio y ha decidido participar de manera libre y voluntaria.

Nombre del testigo n.º 1

Firma del testigo n.º 1

Dirección del testigo n.º 1

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 1

Nombre del testigo n.º 2

Firma del testigo n.º 2

Dirección del testigo n.º 2

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 2

FIN DE LA SECCIÓN





que puede realizar su médico. Por lo tanto, la información de las pruebas realizadas en sus muestras no se le proporcionará a usted ni a su médico del estudio. Esta información no se incluirá en su historial médico y no tendrá ningún efecto sobre su futura atención médica.

Nota: Si el participante no puede leer o escribir, colocará su huella digital y designará a otra persona que firmará su nombre en el lugar del participante (sujeto).

Nombre del sujeto en letra de molde

Firma del sujeto

Fecha de la firma

Nombre del representante autorizado en letra de molde
(si corresponde)

Firma del representante legal autorizado
(si corresponde)

Fecha de la firma (si corresponde)

Declaración del Médico del Estudio / Investigador Principal.

Yo, el abajo firmante, investigador / integrante del personal del estudio, confirmo que he proporcionado verbalmente la información necesaria sobre el estudio, que he respondido todas las preguntas adicionales y que no he ejercido presión alguna sobre el paciente para que participe en el estudio.

Declaro que he actuado de total conformidad con los principios éticos que se describen en las pautas de buenas prácticas clínicas y otras leyes nacionales e internacionales en vigencia.

He dado una explicación verbal del estudio; sus procedimientos y riesgos, y estoy en el entendido que el participante comprendió esa explicación.

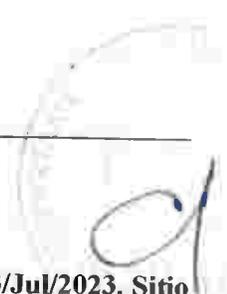
Se proporcionará al paciente un duplicado de este formulario de consentimiento informado, firmado por ambas partes.

Nombre del investigador que obtiene el consentimiento (en letra de molde)

Firma del investigador que obtiene el consentimiento

Fecha de la firma

[Handwritten signatures and initials in blue ink]



Si decide dejar de participar en el subestudio o el médico del estudio lo retira del mismo, las muestras de la investigación genética que habían sido recolectadas con anterioridad seguirán conservándose y podrán utilizarse para futuras pruebas, a menos que usted solicite que se destruyan sus muestras.

Los resultados de las muestras que se analizaron antes de que usted retirara su consentimiento podrán seguir utilizándose y divulgándose.

¿Quién tendrá acceso a mi historia clínica?

Durante el estudio principal, el personal del estudio registrará información sobre usted, su salud y su participación en el estudio. Esta información podrá utilizarse con los resultados de sus muestras genéticas para esta investigación adicional.

No se recogerá ninguna información identificable adicional para este subestudio de investigación genética.

Para garantizar la confidencialidad de sus datos personales, la información que le identifique no se incluirá en la muestra de la investigación ni en los resultados de la muestra. En su lugar, su muestra se identificará con el mismo código utilizado para usted en el estudio principal. El personal del estudio mantendrá una lista en la que se relacionará su código con su nombre, para poder identificar sus muestras codificadas en caso necesario.

Los siguientes grupos podrán acceder a su información codificada, que será analizada y almacenada en el extranjero:

- El patrocinador y sus representantes autorizados, a efectos de esta investigación.
- Personas y empresas que trabajen con o para el patrocinador, para los fines de esta investigación (esto puede incluir a cientos de personas).
- Comités de ética e investigación, organismos reguladores u otros organismos gubernamentales de todo el mundo.

La información codificada de sus muestras genéticas podrá utilizarse indefinidamente para futuras investigaciones científicas y médicas. Si tiene alguna duda sobre la recogida y el uso de información sobre usted, debe preguntar a un médico del estudio.

El patrocinador puede eliminar el código de su información de una forma que no podrá ser identificada, lo que se denomina "anonimización". Esto hace muy difícil (pero no imposible) identificar la información que le pertenece.

Derechos de propiedad

La información de este subestudio puede dar lugar a descubrimientos e invenciones o al desarrollo de un producto comercial. Los derechos sobre los mismos pertenecerán a OrsoBio, Inc. Usted y su familia no recibirán ningún beneficio económico ni compensación, ni tendrán ningún derecho sobre los desarrollos, inventos u otros descubrimientos que puedan derivarse de esta información.

Acceso a los resultados de la investigación genética

No se le facilitarán los resultados de las pruebas, ya que se trata de una investigación exploratoria y no está diseñada para proporcionar información médica útil para usted o su médico. La investigación exploratoria se realiza en condiciones diferentes a las de los tipos de pruebas médicas de laboratorio



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature at the top, a signature below it, and initials '3/21' and 'CNS' at the bottom.

Formato de consentimiento Subestudio OPCIONAL Investigación Genética

¿Cuál es el objetivo del subestudio?

La genética es el estudio de los genes (factores heredados de nuestros padres) y su funcionamiento. Puedes pensar en la información genética como un gran libro de instrucciones que tu cuerpo lee para entender cómo debe construirse y funcionar. Todos los seres humanos tienen el mismo libro de instrucciones en su cuerpo, pero algunas palabras o letras pueden ser diferentes de una persona a otra. Algunas de esas diferencias no afectan a la salud, pero otras pueden influir en la probabilidad de desarrollar una enfermedad o en cómo funcionarán los medicamentos para tratar una enfermedad. Estos análisis genéticos pueden implicar el examen de parte o de toda su información genética (lo que también se conoce como secuenciación del genoma completo).

La muestra recolectada para esta investigación se utilizará para analizar cómo los diferentes genes pueden estar implicados en la forma en que el fármaco del estudio, TLC-2716, se descompone o se elimina del organismo y por qué esto puede ser diferente en diferentes personas, o por qué algunas personas responden de manera diferente a TLC-2716. Este análisis puede apoyar el desarrollo futuro de TLC-2716, o puede facilitar el diseño de nuevos tratamientos y el desarrollo de pruebas diagnósticas, lo que puede dar lugar a mejores opciones de tratamiento para los pacientes en el futuro.

¿En qué consistirá mi participación en el subestudio?

Si participa en el subestudio opcional de investigación genética, se le extraerán aproximadamente 6 ml (1 cucharadita) de sangre en total. Tenga en cuenta que esta extracción de sangre es adicional a los procedimientos del estudio principal. La muestra de sangre genética se extraerá el Día 1. Si la muestra no se extrae el Día 1, podrá extraerse en cualquier día o visita de seguimiento durante el estudio.

Los riesgos de la extracción de sangre se describen en la sección 8 de este documento.

¿Qué ocurre con las muestras de mi subestudio una vez recogidas?

Las muestras de su sangre extraídas en el momento indicado anteriormente se almacenarán en SciSafe (East Windsor, EE.UU.) hasta 15 años después de la finalización del estudio.

Las muestras almacenadas y la información recopilada sobre usted durante el estudio podrán ser utilizadas por el patrocinador o sus socios de investigación para ayudar a responder a las preguntas del subestudio. Al final de este subestudio, el patrocinador podrá conservar las muestras durante un máximo de 15 años, transcurridos los cuales se destruirán. Puede solicitar en cualquier momento al médico del estudio/personal del estudio que destruya sus muestras del subestudio.

¿Qué ocurre si no deseo participar en este subestudio?

Su decisión de participar en este subestudio es completamente voluntaria, lo que significa que no está obligado a hacerlo y que ello no afectará a su participación en el estudio principal. Puede negarse a participar o dejar de participar en cualquier momento sin dar ninguna razón. Si decide dejar de participar en el subestudio en cualquier momento, su salida de este subestudio no afectará a la atención médica que pueda recibir ni a su participación en el estudio principal.

¿Qué ocurre si ya no deseo participar en este subestudio?

Usted puede retirarse del subestudio en cualquier momento. Si desea retirarse, informe a un miembro del personal del estudio.



Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin, including a large stylized 'G', a signature that looks like 'A', and other illegible initials.



Nombre del investigador que obtiene el consentimiento (en letra de molde)

Firma del investigador que obtiene el consentimiento

Fecha de la firma

Declaración de testigo

La información del formato de consentimiento se explicó con precisión y pareció ser comprendida por el sujeto. El consentimiento informado se dio libremente.

Los suscritos, declaran decir la verdad que han presenciado la explicación del Formulario de Consentimiento Informado y la obtención del Consentimiento Informado del paciente que, a su leal saber y entender, el sujeto del estudio ha recibido una explicación completa, detallada, que comprende claramente la naturaleza, los riesgos, los beneficios que conlleva su participación en este estudio y ha decidido participar de manera libre y voluntaria.

Nombre del testigo n.º 1

Firma del testigo n.º 1

Dirección del testigo n.º 1

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 1

Nombre del testigo n.º 2

Firma del testigo n.º 2

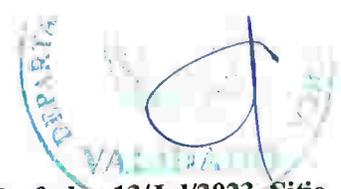
Dirección del testigo n.º 2

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n.º 2

FIN DE LA SECCIÓN



Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'G', 'P', 'Li', and 'SSP'.



Formato de consentimiento Subestudio PK OPCIONAL

Muestreo de sangre OPCIONAL para farmacocinética (PK) de 8 horas:

Al firmar y fechar a continuación, acepto que:

- Se tomen 7 muestras de sangre PK (aproximadamente 21 mL o 1 cucharada) durante 8 horas ya sea durante la visita de la semana 2 o la semana 4 durante la fase ciega del estudio.
- Y, si corresponde, se tomen otras 7 muestras de sangre PK (aproximadamente 21 mL o 1 cucharada) durante 8 horas ya sea durante la semana 2 o la semana 4 de la visita a la unidad clínica durante la fase de extensión de etiqueta abierta.

Nota: Si el participante no puede leer o escribir, colocará su huella digital y designará a otra persona que firmará su nombre en el lugar del participante (sujeto).

Nombre del sujeto en letra de molde

Firma del sujeto

Fecha de la firma

Nombre del representante autorizado en letra de molde
(si corresponde)

Firma del representante legal autorizado
(si corresponde)

Fecha de la firma (si corresponde)

Declaración del Médico del Estudio / Investigador Principal.

Yo, el abajo firmante, investigador / integrante del personal del estudio, confirmo que he proporcionado verbalmente la información necesaria sobre el estudio, que he respondido todas las preguntas adicionales y que no he ejercido presión alguna sobre el paciente para que participe en el estudio.

Declaro que he actuado de total conformidad con los principios éticos que se describen en las pautas de buenas prácticas clínicas y otras leyes nacionales e internacionales en vigencia.

He dado una explicación verbal del estudio; sus procedimientos y riesgos, y estoy en el entendido que el participante comprendió esa explicación.

Se proporcionará al paciente un duplicado de este formulario de consentimiento informado, firmado por ambas partes.

(Handwritten signatures and stamps)



Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n° 1

Nombre del testigo n.° 2

Firma del testigo n.° 2

Dirección del testigo n.° 2

Fecha y hora de la firma

Relación con el sujeto

Teléfono del testigo n° 2

FIN DE LA SECCIÓN

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



*Firma del representante legal autorizado
(si corresponde)*

Fecha de la firma (si corresponde)

Declaración del Médico del Estudio / Investigador Principal.

Yo, el abajo firmante, investigador / integrante del personal del estudio, confirmo que he proporcionado verbalmente la información necesaria sobre el estudio, que he respondido todas las preguntas adicionales y que no he ejercido presión alguna sobre el paciente para que participe en el estudio.

Declaro que he actuado de total conformidad con los principios éticos que se describen en las pautas de buenas prácticas clínicas y otras leyes nacionales e internacionales en vigencia.

He dado una explicación verbal del estudio; sus procedimientos y riesgos, y estoy en el entendido que el participante comprendió esa explicación.

Se proporcionará al paciente un duplicado de este formulario de consentimiento informado, firmado por ambas partes.

*Nombre del investigador que obtiene el
consentimiento (en letra de molde)*

*Firma del investigador que obtiene el
consentimiento*

Fecha de la firma

Declaración de testigo

La información del formato de consentimiento se explicó con precisión y pareció ser comprendida por el sujeto. El consentimiento informado se dio libremente.

Los suscritos, declaran decir la verdad que han presenciado la explicación del Formulario de Consentimiento Informado y la obtención del Consentimiento Informado del paciente que, a su leal saber y entender, el sujeto del estudio ha recibido una explicación completa, detallada, que comprende claramente la naturaleza, los riesgos, los beneficios que conlleva su participación en este estudio y ha decidido participar de manera libre y voluntaria.

Nombre del testigo n.º 1

Firma del testigo n.º 1

Dirección del testigo n.º 1

Fecha y hora de la firma

C-2025





Consentimiento Informado

Declaración del participante

He leído (o alguien me ha leído) la información de este documento en un idioma que comprendo bien.

Entiendo los propósitos, procedimientos y riesgos de la investigación descrita en el proyecto.

- Autorizo al Patrocinador,, Representantes de Avant Santé Research Center S.A. de C.V., a mis médicos y a otros profesionales de la salud, como las autoridades sanitarias gubernamentales correspondientes (COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) de México, representantes autorizados del Patrocinador, al Comité de Ética en Investigación, el Comité de Investigación, Agencias gubernamentales a las que se deben informar ciertas enfermedades (como el VIH (SIDA), la hepatitis y las enfermedades de transmisión sexual), para tener acceso a la información sobre mi enfermedad y tratamiento para los fines de este estudio. Entiendo que dicha información se mantendrá confidencial en los términos de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y las leyes locales aplicables.

Entiendo que puedo revocar (retirar) mi permiso para usar y compartir mis datos de salud en cualquier momento escribiendo al médico del estudio a la dirección que figura en la primera página de este formulario. Entiendo que no se recopilarán nuevos datos de salud que me identifiquen después de recibir mi solicitud por escrito. Sin embargo, los datos de salud que ya se han recopilado aún se pueden usar y dar a otros como se describe en este formato.

Si decide no firmar ni fechar este formulario, usted no podrá participar en el estudio.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas y estoy satisfecho con las respuestas que he recibido.

Acepto libremente participar en este estudio como se describe y entiendo que soy libre de retirarme en cualquier momento durante el estudio sin afectar mi atención médica futura. Entiendo que se me entregará un duplicado firmado y fechado de este documento para que la conserve.

Si el sujeto (participante) no puede leer ni escribir, colocará su huella dactilar y designará a otra persona (representante autorizado) para que firme su nombre en lugar del sujeto. Todas las partes que firman la sección de consentimiento deben fechar su propia firma.

Nombre del sujeto en letra de molde

Firma del sujeto

Fecha de la firma

Nombre del representante autorizado en letra de molde
(si corresponde)

G
F
Li
BR
CAS

Si tiene alguna pregunta con respecto a la compensación por lesiones, debe comunicarse con el equipo del estudio.

El patrocinador y sus representantes autorizados pueden tener acceso a información identificable (como su nombre, fecha de nacimiento) si realiza un reclamo de compensación como resultado de una lesión relacionada con el estudio. Se requiere información identificable para evaluar su reclamo.

17 ¿Quién organiza y financia la investigación?

Este estudio de investigación está siendo realizado y financiado por OrsoBio.

El conocimiento obtenido de los datos generados a partir de las evaluaciones de los participantes a lo largo del estudio puede conducir a nuevos descubrimientos, lo que ayudaría a OrsoBio a obtener la aprobación de un nuevo medicamento. No habría ningún beneficio financiero para usted de estos descubrimientos.

18 ¿Quién ha revisado el estudio?

Toda la investigación en México que involucra humanos es revisada por un grupo independiente de personas llamados Comités de Investigación (CI) / Comités de Ética en Investigación (CEI) son comités independientes (conocidos globalmente como Junta de Revisión Institucional (IRB) / Comité de Ética Independiente (IEC)) establecidos para ayudar a proteger los derechos de los participantes en la investigación. Los aspectos éticos de este estudio han sido aprobados por el Comité de Investigación (CI) / Comité de Ética en Investigación (CEI). Aunque el Comité de Investigación (CI) / Comité de Ética de Investigación (CEI) han aprobado la información proporcionada en este formato de consentimiento informado y han otorgado la aprobación para que el Investigador Principal realice el estudio, esto no significa que el Comité de Investigación (CI) / Comité de Ética de Investigación (CEI) han aprobado su participación en el estudio.

19 ¿A quién contactar acerca de este estudio?

Durante el estudio, si experimenta algún problema médico, sufre una lesión relacionada con la investigación o tiene preguntas, inquietudes o quejas sobre el estudio, comuníquese con el médico del estudio al número de teléfono que figura en la primera página de este documento el cuál está disponibles las 24 horas del día los 365 días del Año. Si busca atención de emergencia o requiere hospitalización, avise al médico tratante que usted está participando en este estudio de investigación.

El Comité de Ética en Investigación (CEI) es un comité independiente establecido para ayudar a proteger los derechos de los participantes de la investigación según las normas mexicanas. Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante de la investigación y/o inquietudes o quejas con respecto a este estudio de investigación, comuníquese con:

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

Dirección: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Nombre del presidente: Sergio César Hernández Jiménez

Teléfono: 55 5487 0900

Ética en Investigación/Comité de Investigación o una autoridad reguladora como COFEPRIS no contendrá ningún dato que lo identifique, ya que estos son confidenciales y no es necesario incluirlos en dichos informes.

Sus datos personales que puedan identificarle en ningún momento serán cedidos a terceros. Su identidad y todos sus datos personales estarán estrictamente protegidos y se manejarán de manera confidencial, excepto cuando lo soliciten las autoridades gubernamentales, Comité de Ética en Investigación/Comité de Investigación los monitores autorizados por el Patrocinador o el personal autorizado por el patrocinador, agencias regulatorias (por ejemplo, COFEPRIS) o los auditores del patrocinador. El patrocinador del estudio (el controlador de datos) tomará medidas para garantizar que su información personal esté protegida.

El Patrocinador puede eliminar el código de su información de una forma que no podrá ser identificada; esto se denomina "anonimización". Esto hace que sea muy difícil (pero no imposible) identificar la información que le pertenece. Si tiene alguna pregunta al respecto, hable con su médico del estudio.

SUS DERECHOS, BAJO CUALQUIER LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS, NO SON AFECTADOS

Se anticipa que los resultados de este estudio serán publicados y/o presentados en una variedad de foros. En cualquier publicación y/o presentación, la información se proporcionará de tal manera que usted no pueda ser identificado, excepto con su permiso. No se le nombrará en ningún informe, publicación o presentación que pueda derivarse de este estudio.

La información sobre su participación en este estudio puede registrarse en sus registros de salud.

Una descripción de este ensayo clínico estará disponible en en la base de datos del "Registro Nacional de Ensayos Clínicos" (base de datos pública de ensayos clínicos en México) en <http://siipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.asp> Este sitio web no incluirá información que pueda identificarlo. Como mucho, el sitio web incluirá un resumen de los resultados. Puede buscar en este sitio web en cualquier momento.

16 Reclamaciones y compensaciones

Si sufre alguna lesión o complicación como resultado de este estudio o de los procedimientos realizados con el propósito de este estudio, debe comunicarse con el equipo del estudio lo antes posible y se le ayudará a coordinar el tratamiento médico adecuado. Debe informar al profesional de la salud que lo atiende que está participando en este estudio.

OrsoBio Inc. cuenta con un fondo financiero actualizado para garantizar la indemnización a la que legalmente tiene derecho el sujeto de investigación en caso de sufrir perjuicios directamente relacionados con el estudio o sus procedimientos.

Sus derechos o recursos legales no están limitados al firmar este formato de consentimiento informado. Su firma de este formato de consentimiento informado no eximirá al médico del estudio o al patrocinador de la responsabilidad por los daños causados por su culpa.

Si tiene un seguro médico o de vida privado, puede consultar con su aseguradora si participar en este estudio no afectará su cobertura.

G
F
Li
CAS JSR



TLC-2716 se encuentra en una etapa temprana de desarrollo. Por lo tanto, después de que finalice el estudio de investigación, no podrá continuar recibiendo TLC-2716. Cuando el estudio termine, el médico del estudio hablará con usted para ver sus opciones de tratamiento.

Cuando finaliza el estudio de investigación, se deben analizar los datos del estudio, por lo que es posible que los resultados del estudio no estén disponibles hasta aproximadamente un año después de que finalice la investigación. Los médicos del estudio y/o el Patrocinador pueden decidir discutir o publicar los resultados del estudio. Esto puede incluir publicaciones en revistas, presentaciones en conferencias u otros foros profesionales. En cualquier publicación, la información se proporcionará de tal manera que usted no pueda ser identificado. Se le proporcionarán los resultados del estudio si lo desea. Si no desea recibir un resumen de los resultados del estudio cuando estén disponibles, informe al personal del estudio.

Parte 2 ¿Cómo se lleva a cabo el estudio?

15 ¿Qué pasará con la información sobre mí?

Al firmar y fechar este formato de consentimiento informado, usted da su consentimiento para que el médico del estudio y el personal pertinente del estudio (de investigación) recopilen y utilicen su información personal para el estudio. Cualquier información obtenida en relación con este estudio que pueda identificarlo permanecerá confidencial. Cualquier información sobre usted que se envíe fuera del hospital tendrá un código y no mostrará su nombre o dirección, ni ninguna información que lo identifique directamente. Su información solo se utilizará para los fines de este estudio y solo se divulgará con su permiso, excepto según lo exija la ley local.

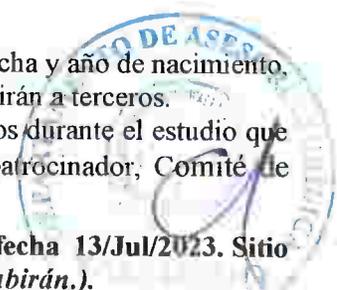
La información sobre usted se puede obtener de sus registros de salud que se conservan en este y en otros servicios de salud para los fines de esta investigación. Al firmar y fechar este formato de consentimiento informado, acepta que el equipo del estudio acceda a los registros de salud si son relevantes para su participación en este estudio.

Sus registros de salud y cualquier información obtenida durante el estudio están sujetos a inspección (con el fin de verificar los procedimientos y los datos) por parte de las autoridades sanitarias gubernamentales pertinentes, COFEPRIS-México y representantes autorizados del Patrocinador, Avant Santé Research Center S.A. de C.V., Comité de Ética en Investigación/Comité de Investigación que revisaron este estudio, la institución relevante para esta hoja de Información para el Participante, o según lo exija la ley local. Al firmar este Formato de consentimiento informado, usted autoriza la divulgación o el acceso a esta información confidencial al personal del estudio y las autoridades reguladoras pertinentes, como se indicó anteriormente.

Toda la información del estudio se almacenará de forma segura en el sitio del estudio durante la duración del estudio y luego se transferirá a una instalación de almacenamiento seguro.

La información se mantendrá hasta al menos 15 años después del cierre del estudio. Después de este tiempo, será destruido de forma segura.

Los registros personales que lo identifiquen, tales como: nombre completo, fecha y año de nacimiento, dirección, número de teléfono, CURP, etc., no se harán públicos ni se transferirán a terceros. La información y documentos tales como los resultados e informes producidos durante el estudio que pueden ser presentados al patrocinador, monitor clínico autorizado por el patrocinador, Comité de



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature at the top, a signature in the middle, and initials 'Zhi' and 'SK' at the bottom. A small stamp 'CIMS' is visible at the bottom right.



Algunas veces durante el curso del estudio, puede aparecer nueva información sobre el tratamiento que se estudia y que puede afectar su voluntad de continuar en el estudio. Si esto sucede, el médico del estudio le informará a tiempo y hablará con usted si quiere o no continuar en el estudio. Si usted decide abandonar el estudio, el médico del estudio arreglará todo para que su cuidado médico continúe y se le pedirá que complete el Formato de Retiro de la Participación adjunto a este documento. Si usted decide continuar en el estudio, es posible que se le solicite que firme y feche un formulario de consentimiento actualizado.

Además, al recibir la información nueva, el médico del estudio puede considerar que lo mejor para usted sea abandonar el estudio; si esto sucede, le explicará las razones y arreglará todo para que su cuidado médico continúe.

11 ¿Puedo tener otros tratamientos durante este estudio?

Mientras usted participe en este estudio, no podría someterse a tomar algunos o todos los medicamentos o tratamientos que haya estado tomando. Algunos medicamentos pueden interactuar con el medicamento de estudio (TLC-2716) y no deben ser tomados durante el estudio. Adicionalmente, puede haber medicamentos de los cuales se desconozca si interactúan con el medicamento de estudio (TLC-2716).

Es importante que no comience, suspenda ni cambie ninguno de los medicamentos que está tomando actualmente sin consultarlo primero con el médico del estudio, incluyendo cualquier medicamento de venta libre, vitaminas o remedios herbales, acupuntura u otros tratamientos alternativos. Usted debe comentar al médico del estudio sobre cualquier cambio en estos medicamentos durante su participación en el estudio. Su médico del estudio debe explicarle los tratamientos y medicamentos que debe dejar de tomar mientras sea participante del estudio.

12 ¿Qué sucede si abandono el estudio?

Si usted decide abandonar el estudio, por favor notifíquelo a personal del estudio antes de que abandone. Su notificación permitirá al personal o supervisor del estudio el discutir con usted cualquier riesgo de salud o requerimiento especial relacionado a abandonar el estudio. Se le puede pedir que complete el Formato de Retiro de la Participación adjunto a este documento.

Si usted decide retirar su consentimiento durante el estudio, el médico del estudio y personal del estudio no recolectarán información personal adicional; aunque la información personal suya ya recolectada se retendrá para asegurar que los resultados del estudio se analicen apropiadamente y cumplan con la ley local. Debe saber que la información recolectada por el Patrocinador hasta el momento en que decida abandonar el estudio será parte de los resultados del estudio.

13 ¿Puede detenerse inesperadamente el estudio?

El estudio puede acabar de manera inesperada por varias razones, como:

- Efectos secundarios inaceptables o problemas de seguridad.
- Mal reclutamiento.
- Mala conducción del estudio
- Decisiones tomadas por parte del Patrocinador, por Autoridades Regulatorias/sanitarias, comités evaluadores, médico del estudio cuando se ponga en riesgo su seguridad.

14 ¿Qué sucede cuando el estudio termina?

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G', a signature, and initials 'AS' and 'MS']

De acuerdo a los Reglamentos de la Ley de General de Salud en Materia de Investigación, este estudio se considera con riesgo de categoría III: Investigación con un riesgo mayor al mínimo.

9 ¿Qué pasará con mis muestras?

Todas las muestras de sangre tomadas durante este estudio se usarán solamente para los propósitos de este estudio.

El volumen total de sangre recolectada durante este estudio será de aproximadamente 190 mL (aproximadamente $\frac{3}{4}$ de taza) solo para los participantes en la fase ciega, durante un periodo de 10 semanas, lo cual es aproximadamente la mitad de la cantidad que se extrae en una donación de sangre típica (300 – 350 mL cada vez).

El volumen total de sangre recolectada durante el estudio será aproximadamente de 380 mL para los participantes tanto en la fase ciega como en la fase de etiqueta abierta (190 mL para la fase ciega y 190 mL para la fase de etiqueta abierta, aproximadamente 1.5 de tazas) durante un periodo de aproximadamente 16 semanas, lo cual es aproximadamente la misma cantidad que se extrae en una donación de sangre típica (350 – 400 mL cada vez).

Las muestras de todas las evaluaciones serán almacenadas y analizadas en el Laboratorio CARPERMOR, ubicado en Calle Alfonso Herrera 75, Col. San Rafael, C.P. 06470, Ciudad de México. :

Las muestras se etiquetarán con un código único. Su nombre u otra información que pueda identificarlo no se usará, y la información solo será accesible por el equipo de estudio en el sitio.

Las muestras de sangre recolectadas para los marcadores biológicos durante el estudio se almacenarán por hasta dos años después de completar el estudio para observar marcadores biológicos relacionados a este estudio.

En su visita de selección, se realizarán análisis de sangre para detectar VIH (también llamado virus del SIDA) y hepatitis. Estas pruebas deben ser negativas para que pueda participar en este estudio. Usted recibirá información antes de la prueba. Si la prueba resulta positiva para VIH o hepatitis, se le dará asesoramiento de seguimiento y se le proporcionará consejo médico. Si los resultados son positivos, el médico del estudio puede requerir notificar a las autoridades sanitarias gubernamentales, por ley. Firmar y fechar este formato de consentimiento informado, significa que usted está de acuerdo con que se le realicen estas pruebas. Estas pruebas no se realizarán sin su consentimiento.

Las muestras de sangre recolectadas para pruebas de marcadores biológicos se almacenarán por aproximadamente 15 años, o como lo indique la ley local, después de completar el estudio.

Sus muestras biológicas no se utilizarán para generar ninguna estirpe de células madre permanentes ni inmortales (células que han sido modificadas para multiplicarse de manera ilimitada).

Las muestras serán utilizadas para la misma línea de investigación, molécula ó enfermedades afines, y no se comercializarán.

10 ¿Qué sucede si nueva información se descubre durante el estudio?



G

F

Zhi

SK

ans

bastante ruidoso, podemos proporcionarle audífonos para reducir el ruido. Algunas personas experimentan síntomas de claustrofobia por estar en un lugar recudido. Si usted experimenta malestar en cualquier momento del escaneo, usted podrá alertar al personal presionando un botón que le proporcionaremos.

No hay efectos secundarios a largo plazo que estén relacionados al IRM como se usarán en este estudio. El escaneo por IRM se considera seguro cuando se realiza en centros de IRM con experiencia y que cuenta con los procedimientos apropiados. Sin embargo, la atracción magnética por objetos de metal puede tener un riesgo de seguridad. Es importante que objetos de metal, incluyendo piercings, se remuevan antes de entrar al cuarto de escaneo.

El personal lo interrogará de forma minuciosa para asegurarse que no haya razón alguna por la cual usted no deba realizar el escaneo. Usted debe decirnos si tiene implantes metálicos en su cuerpo, como un marcapasos o placas metálicas.

Los escaneos por IRM son utilizados con propósitos de investigación. Los escaneos no se usarán para ayudar a diagnosticar, tratar o resolver una condición en particular. Un especialista examinará su escaneo en busca de hallazgos específicos relevantes relacionados al estudio, incluyendo la cantidad de grasa en su hígado. Raramente, el especialista puede identificar hallazgos que puedan conllevar un riesgo significativo a su salud. Si esto ocurre, nos pondremos en contacto con usted para informarle sobre los hallazgos. No podemos garantizar que encontraremos algún aspecto inusual, en absoluto.

El médico del estudio le informará sobre las fechas y lugares de su resonancia magnética, este estudio podrá llevarse a cabo en el centro de investigación o por un proveedor autorizado por el patrocinador. Usted no pagará ningún costo adicional que se genere para la realización de este estudio, todos los gastos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación. La(s) fecha(s) de su examen de resonancia magnética (IRM) y la ubicación del centro de resonancia magnética donde se realizó las exploraciones de resonancia magnética (IRM) se compartirán con un laboratorio central de resonancia magnética (IRM) ubicado en los Estados Unidos de América y Suecia. Cualquier información obtenida que se considere como posible identificador de su información personal, permanecerá confidencial. Su información solo se utilizará para los fines de este estudio. (Consulte la Sección 15 de este documento para obtener más detalles).

Electrocardiograma (ECG)

La irritación de la piel es rara, pero puede ocurrir durante un electrocardiograma por los electrodos o el gel utilizado. Para el electrocardiograma, usted se acostará y se le colocarán parches (similares a curitas) en el pecho, brazos y piernas. En algunas áreas, puede ser necesario afeitar una parte del vello corporal para que los parches puedan ser colocados de manera apropiada en su cuerpo. Cables de la máquina se conectarán a los parches. Estos cables registran la actividad eléctrica de su corazón. Después del electrocardiograma, usted puede presentar una irritación leve, un leve enrojecimiento o comezón en los lugares de su piel en donde se colocaron los parches.

Información Personal:

El riesgo de pérdida de confidencialidad de su información es mínimo. Posteriormente en este documento, usted leerá más sobre la protección de su información. Por favor pregunte al médico del estudio o personal del sitio si usted quiere saber más sobre cómo se protegerá su información durante este estudio.



Handwritten signatures and a blue circular stamp with the word "VALIDADO" are present on the right side of the page.

Para reducir el riesgo de embarazo, se requiere en ambos (hombre y mujer) el usar un método anticonceptivo efectivo durante el curso del estudio y por un periodo de 21 días después de completar el estudio. Usted debe discutir los métodos anticonceptivos efectivos con el médico del estudio [(ejemplo, abstinencia, anticonceptivos hormonales, orales o implantables, dispositivo intrauterino (DIU), ligadura de trompas), vasectomía (esterilización quirúrgica masculina). Adicionalmente, usted y su pareja pueden utilizar un método de barrera (ejemplo, condón, diafragma)]. Por favor hable con el médico del estudio para más detalles.

Para participantes femeninas, si usted queda embarazada durante la participación en este estudio o dentro de 90 días después de haber dejado de tomar TLC-2716, usted debe notificar al médico del estudio inmediatamente. El médico la retirará del estudio y aconsejará atención médica, si fuera necesario. No debe continuar con el estudio si usted se embaraza. El médico del estudio le pedirá firmar una sección separada de este consentimiento, solicitando su permiso para dar seguimiento a su embarazo hasta que dé a luz y/o conocer el resultado, el cual será reportado al Patrocinador.

Para los participantes masculinos, usted debe informar a su médico del estudio si engendra un hijo mientras participa en el estudio o dentro de los 21 días posteriores a haber dejado de tomar TLC-2716 o si donó esperma dentro de los 90 días posteriores de haber dejado de tomar TLC-2716. El médico del estudio le pedirá que firme una sección separada de este consentimiento para solicitar su permiso de informar al médico del estudio lo antes posible sobre la confirmación del embarazo de su pareja. El médico del estudio le aconsejará atención médica para su pareja, de ser necesario y puede pedirle a su pareja que dé su consentimiento en un documento separado (formato de consentimiento informado para la divulgación de información de la pareja embarazada del participante masculino)) para dar su consentimiento de acceder a la información de su embarazo y el resultado del mismo con el fin de determinar cualquier efecto de TLC-2716.

8.1 Riesgo de los Procedimientos del Estudio

Pruebas de Detección de Drogas:

Este estudio implica recolectar información sobre su uso de drogas de abuso. Participar en este estudio incluye análisis de orina para determinar la presencia de cannabinoides (marihuana/tetrahidrocannabinol-THC), cocaína, opioides/morfina, anfetaminas, metanfetaminas y benzodiacepinas. El resultado puede revelar que usted ha usado drogas recreacionales anteriormente. La información se almacenará en formatos re-identificables (o codificados).

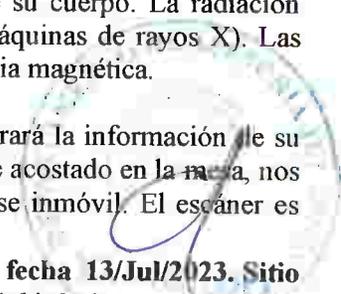
Muestras de Sangre:

Tomar muestras de sangre puede causar molestia, un poco de dolor o ardor, moretón en el área, sangrado menor, infección, o sensación de “desmayo”. Se puede tratar fácilmente si ocurre.

Escaneo de Resonancia Magnética (IRM):

Un escáner de resonancia magnética es una máquina que usa radiación electromagnética (ondas de radio) en un campo magnético fuerte para tomar imágenes del interior de su cuerpo. La radiación magnética no es lo mismo a la radiación ionizante (la cual es usada en máquinas de rayos X). Las imágenes tomadas por el escáner de IRM son llamadas escaneos de resonancia magnética.

Se le pedirá que se acueste en la mesa dentro del escáner. El escáner registrará la información de su hígado. Es muy importante que no se mueva durante el escaneo. Cuando esté acostado en la mesa, nos aseguraremos de que esté en una posición cómoda para que pueda quedarse inmóvil. El escáner es



Su decisión de participar o no participar, o de participar y luego retirarse, no afectará su rutina de tratamiento, su relación con quienes lo tratan o su relación con el sitio del estudio.

6 ¿Cuáles son las alternativas a la participación?

Tampoco es necesario formar parte de este estudio para recibir tratamiento en esta institución. Existen otras opciones. El médico del estudio discutirá con usted estas opciones, incluyendo los beneficios y riesgos, antes de decidir si quiere o no participar en el estudio. Usted también puede consultar estas opciones con su doctor de cabecera.

7 ¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte del estudio?

No podemos garantizar que usted recibirá algún beneficio de formar parte en este estudio de investigación; sin embargo, los posibles beneficios incluyen el monitoreo cercano de los niveles de TG (grasa) y de glucosa (azúcar) en su sangre, monitoreo del estatus de su enfermedad EHGNA (grasa en el hígado) y el posible control de estas medidas. La información recabada de este estudio puede ayudar a otras personas con HTG y EHGNA en el futuro.

8 ¿Cuáles son los posibles riesgos y desventajas de formar parte del estudio?

Los tratamientos médicos suelen causar efectos secundarios (efectos no deseados). Usted puede no presentar alguno, algunos o todos los efectos listados en esta sección. Pueden ser leves, moderados o severos. Si usted tiene algún efecto secundario o le preocupan, hable con el médico del estudio. El médico del estudio estará atento por cualquier efecto secundario.

Si usted recibe un placebo como parte de este estudio, sus síntomas de HTG y EHGNA pueden no mejorar o inclusive empeorar.

Puede haber efectos que los investigadores no espera o desconocen y que pueden ser serios. Hable con el médico del estudio si presenta algún síntoma nuevo o inusual inmediatamente.

Muchos efectos secundarios pueden dejar de sentirse poco después de terminar el tratamiento; sin embargo, a veces, algunos efectos pueden ser serios, durar mucho tiempo o ser permanente. Si ocurre un efecto secundario severo, el médico del estudio puede necesitar que detenga el tratamiento. El médico del estudio discutirá con usted la mejor manera de tratar los efectos secundarios.

Esta es la segunda vez que TLC-2716 se prueba en humanos. En un estudio anterior, se administró TLC-2716 a 80 sujetos adultos sanos en dosis únicas de hasta 20 mg o dosis múltiples una vez al día de hasta 12 mg durante 14 días con alimentación y ayuno. En general, TLC-2716 fue seguro y bien tolerado. No se observaron eventos adversos graves, todos los eventos adversos fueron de leves a moderados y reversibles. Un evento adverso (relacionado) emergente del tratamiento observado en más de un participante de una dosis única o múltiple de TLC-2716 solo en el estudio anterior fue un aumento leve de la alanina aminotransferasa (una enzima hepática).

Se desconocen los efectos de TLC-2716 en el embarazo y la lactancia, pero existe el riesgo de que pueda causar anomalías congénitas o muertes fetales y/o transmitirse a la leche materna. Si está embarazada o amamantando, no puede participar en este estudio. Si es hombre, no debe engendrar un hijo ni donar esperma durante al menos 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio.



- Tiene antecedentes de malignidad dentro de los 5 años anteriores a la prueba de selección (excepto cáncer de matriz, cáncer de células basales/escamosas o cáncer de piel no melanoma)
- Está participando actualmente en otro ensayo clínico o ha recibido otro medicamento en investigación dentro de los 28 días, o 5 veces el tiempo necesario para que el cuerpo elimine el medicamento (lo que sea más largo), antes de la dosificación
- No puede someterse a una resonancia magnética (IRM) (p. ej., debido a un dispositivo cardíaco implantado, claustrofobia)
- Tiene antecedentes de un problema de salud mental importante o una alergia grave.

Si cree que algo de lo anterior se aplica a usted, o si tiene una de las condiciones descritas, por favor discútalas con su médico del estudio para ver si puede participar en este estudio o no. Además, hay otros criterios que deberá cumplir para ser elegible para el estudio. El médico del estudio discutirá estos criterios con usted en su visita de selección.

Si decide participar en este estudio, el médico del estudio puede informar a su médico de cabecera, pero necesitará su consentimiento.

4.3 Compensación

Todas las pruebas requeridas para este estudio, el medicamento y cuidado médico serán pagadas por OrsoBio y no habrá ningún costo para usted al participar en este estudio.

Se le reembolsará la cantidad de \$ 500 (quinientos pesos mexicanos) por cualquier gasto de transporte (incluyendo taxi / Uber para evitar usar transporte público), estacionamiento y comidas. Y hasta \$ 1,000 (mil pesos mexicanos) en caso de que los sujetos requieran hospedaje por una noche para el caso de las visitas donde se realizará el Subestudio PK OPCIONAL que implica la toma de 7 muestras de sangre para el muestreo de farmacocinética (PK) de 8 horas.

Si usted tiene alguna pregunta sobre su compensación por participar en el estudio, por favor contacte al personal del estudio.

Nota: Esta compensación no debe interpretarse como pago o incentivo que pueda influenciar en su decisión de participar en este estudio.

En caso de que existan gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

5 ¿Tengo que formar parte de este estudio?

La participación en cualquier estudio de investigación clínica es completamente voluntaria. No está obligado a participar en este estudio. Si decide formar parte y luego cambia de parecer, usted es libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin ninguna clase de penalidad o pérdida de sus beneficios a los cuales tiene derecho y sin repercusión en su cuidado médico futuro.

Si decide participar, se le entregará esta Información del Participante y Formato de Consentimiento Informado para que lo firme y feche, y se le entregará un duplicado para que lo conserve.



Handwritten signatures and initials in blue ink on the right margin, including a large 'G', a signature, and initials 'BK' and 'CAS'.

Se le pedirá que proporcione muestras de sangre y se someta a una resonancia magnética (IRM) para la prueba de biomarcadores. Se utilizarán muestras de sangre e imágenes para medir la grasa del hígado a fin de comprender la respuesta al tratamiento con TLC-2716. Es posible que algunas pruebas de biomarcadores no se realicen hasta después de que se complete el estudio. Se proporciona información adicional en el formato de consentimiento informado, en la sección de Subestudio OPCIONAL de Investigación Genética.

Toda la información personal de los sujetos que pueda identificarlos será removida y/o codificada, manteniendo su confidencialidad durante el estudio de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y será utilizada únicamente para los fines de este estudio.

Consulte la Sección 15 para obtener información adicional sobre la confidencialidad.

4.2 ¿Quién puede participar en este estudio?

Para participar en este estudio debe:

- Ser capaz de dar su consentimiento informado libremente y seguir los procedimientos del estudio
- Tener entre 18 y 70 años, inclusive
- Tener un Índice de Masa Corporal mayor o igual a 28.0 kg/m²
- Tener TG en suero mayor o igual a 350 mg/dL
- Cumplir con los criterios de diagnóstico para EHGNA en la selección
- Usted y/o su pareja deben usar un método anticonceptivo confiable desde la selección y hasta 21 días después de haber dejado de tomar el medicamento del estudio. Si usted o su pareja quedan embarazados mientras están en el estudio, usted debe informar al médico del estudio lo antes posible.

Nota: Durante el período de selección, se realizará una prueba de TG en ayunas dos veces dentro de un período de aproximadamente 72 horas y si el promedio de los dos resultados es mayor o igual a 350 mg/dL, entonces cumplirá con este criterio de elegibilidad. De 30 sujetos, se incluirán un máximo de 12 sujetos con TG en ayunas mayor o igual a 350 y menor a 500 mg/dL.

No puede participar en este estudio si:

- Está embarazada o amamantando (si no está dispuesta a interrumpir la lactancia antes de la dosificación)
- Tiene antecedentes de abuso de alcohol o drogas dentro de los 2 años anteriores a la selección
- Ha perdido más del 5% de su peso corporal dentro de los 90 días anteriores a la selección
- Tiene niveles de azúcar en sangre demasiado altos (HbA1c mayor o igual a 9.5%)
- Tiene antecedentes de insuficiencia o enfermedad cardíaca
- Ha tomado algún medicamento para bajar de peso dentro de los 90 días anteriores a la selección
- Tiene un marcapasos o desfibrilador implantado (dispositivo que monitorea el ritmo cardíaco)
- Tiene antecedentes de enfermedad hepática, que incluye, entre otros, enfermedad hepática alcohólica, trastornos autoinmunitarios (trastorno del sistema inmune que provoca que ataque a sus propios órganos), toxicidad hepática inducida por medicamentos, enfermedad de Wilson (enfermedad que causa daño al hígado y sistema nervioso por acumulación de cobre).
- Tiene antecedentes de úlceras estomacales graves (enfermedad de úlcera péptica) o reflujo (enfermedad por reflujo gastroesofágico)



EW = Retiro Anticipando

¹ Durante la fase ciega del estudio:

- Se autoadministrará el medicamento del estudio (o el placebo) una vez al día durante 28 días consecutivos. Las cápsulas del medicamento del estudio (o placebo) se tomarán en el sitio en las visitas del día 1, la semana 2 y la semana 4.

Si participa en la fase OLE:

- Su Visita de Seguimiento para la Fase ciega del Estudio y el Día 1 para la Fase OLE pueden ocurrir el mismo día.
- Se autoadministrará el medicamento del estudio una vez al día durante 28 días consecutivos. El medicamento del estudio se tomará en el sitio en las visitas Inicial /día 1 (Fase OLE), Semana 2 (Fase OLE) y la Semana 4 (Fase OLE).

El personal del estudio le recordará sobre esto antes de éstas visitas a la clínica.

² Dirigidas a los síntomas

³ La altura solamente será medida en la selección

⁴ La resonancia magnética (IRM) se puede realizar antes del día 1.

⁵ Se recolectará sangre para pruebas de laboratorio, prueba de embarazo en sangre (solamente durante la selección) y muestras PK/PD. Aproximadamente 20 mL el día de selección (1.5 cucharadas), aproximadamente 40 mL cada una (3 cucharadas) serán recolectados en el día 1, día 42 y aproximadamente 36-46 mL (3.5 cucharadas) se recolectarán en las otras visitas a la clínica

⁶ Muestra de orina requerida solo para personas en edad fértil

* Debe estar en ayunas durante al menos 8 horas antes de **todas** las visitas a la clínica (sin alimentos ni bebidas, excepto agua)



2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Específico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.).

Basado en la Versión Global 1.0 de fecha 08/Jul/2023.

Handwritten signatures and initials: "CASA", "JSL", and a large stylized signature.



Periodo	Selección	Fase ciega del estudio				Fase OLE				EW	
		Día inicial/Día 1	Semana 2	Semana 4	Seguimiento	Día inicial/Día 1 ¹	Semana 2	Semana 4	Seguimiento		
Visita de estudio	-28 a -1										
Visita a la clínica	X	X	X	X	X					X	X
Administración de Medicamentos del Estudio ¹		Una vez al día durante 28 días				Una vez al día durante 28 días					
Dispensación del medicamento del estudio		X	X			X	X				
Revisión del diario del participante			X	X	X		X	X		X	
Comprobación del cumplimiento del medicamento del estudio (recuento de pastillas)			X	X	X		X	X		X	
Examen físico	X	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²
Signos vitales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Electrocardiograma	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IMC (altura ³ y peso)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Resonancia magnética		X ⁴		X				X			X ⁴
Requisito de ayuno*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestreo de sangre ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestreo de orina	X	X	X ⁶	X	X ⁶	X	X ⁶	X	X ⁶	X ⁶	X
Programa del estudio											



2716-CL-102. Formato de Consentimiento Informado, Versión 1.0 de fecha 13/Jul/2023. Sitio Especifico (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.).

Basado en la Versión Global 1.0 de fecha 08/Jul/2023.

Handwritten signatures and initials: CNS, SA, and a large signature.

OrsoBio, Inc. / Número de Protocolo: 2716-CL-102

Electrocardiograma (ECG)	Un ECG mide la actividad eléctrica de su corazón, utilizando 12 cables conectados a su pecho y extremidades con almohadillas adhesivas.
Signos Vitales	Los signos vitales incluyen registros de su pulso, presión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura corporal.
Muestras de sangre y orina	<ul style="list-style-type: none"> • Se le pedirá que esté en ayunas (sin comer ni beber, solo agua) durante al menos 8 horas antes de cada visita a la clínica y la recolección de muestras de laboratorio. • Para monitorear su seguridad (células sanguíneas, coagulación, química, grasas, función hepática, función renal) • Para comprobar si puede estar embarazada (solo para mujeres en edad fértil) o para confirmar el estado posmenopáusico a través de pruebas de hormona estimulante del foliculo (FSH) (para confirmar la capacidad fértil en personas, según sea necesario) • Para detectar drogas recreativas como anfetamina, metanfetamina y opiáceos. • Para monitorear sus niveles de glucosa e insulina en la sangre. • Para detectar infecciones específicas (VIH, Hepatitis B, Hepatitis C) • Para medir la cantidad de TLC-2716 en la sangre (farmacocinética [PK]) • Para evaluar cómo responde el cuerpo a TLC-2716 (farmacodinámica [PD]) • Para medir sus niveles de colesterol y TG (grasa en sangre). • Se recolectarán muestras de sangre para el análisis de biomarcadores (abreviado como "marcador biológico", que puede ayudar a indicar por qué algunas personas responden de manera diferente al medicamento del estudio). •
Administración del Medicamento	Durante el período de tratamiento de este estudio (28 días), se le pedirá que se autoadministre el medicamento del estudio (o el placebo) en forma de cápsulas orales que se tomarán una vez al día durante 28 días con agua.
Escaneo de imágenes por resonancia magnética (IRM)	La resonancia magnética (IRM) es una técnica de imágenes médicas que utiliza un campo magnético y ondas de radio generadas por computadora para crear imágenes detalladas de los órganos y tejidos dentro de su cuerpo. Se realizarán resonancias magnéticas (IRM) para observar la cantidad de grasa en su hígado (esteatosis).
Diario de dosificación del participante	Se le proporcionará un diario de dosificación del participante el día 1 para que se lo lleve a casa. Registrará la hora a la que toma su dosis diaria todos los días durante 28 días consecutivos. El personal del estudio le proporcionará instrucciones sobre cómo completar este diario. Se le pedirá que lleve el diario con usted a cada visita a la clínica para que el personal del estudio lo revise.









OrsoBio, Inc. / Número de Protocolo: 2716-CL-102

- Usted y el médico o el personal del estudio sabrán que la dosis de 6 mg se le administrará durante la Fase OLE (también conocida como fase "de etiqueta abierta").

Usted será aleatorizado para recibir TLC-2716 o un placebo, administrado por vía oral una vez al día, durante 4 semanas durante la fase de estudio ciego (también llamada fase ciega).

Se le asignará a uno de cuatro grupos. En la fase ciega, 20 de los 30 participantes recibirán TLC-2716 Activo, y 10 recibirán el placebo. Cada participante tomará 3 cápsulas de TLC-2716 o del placebo correspondiente una vez al día.

Los sujetos/participantes que fueron asignados al azar al grupo de placebo durante la fase ciega del estudio tendrán la opción de recibir TLC-2716 de 6 mg diarios durante 4 semanas adicionales durante la fase OLE del estudio. Los sujetos que fueron asignados al azar a un grupo de TLC-2716 Activo durante la fase ciega del estudio no tendrán la opción de participar en la fase OLE del estudio.

Se recolectarán muestras de sangre y orina y otras pruebas en momentos específicos durante el estudio, para medir los niveles del medicamento del estudio y los efectos en el cuerpo. A lo largo del estudio, se controlará su seguridad y se registrará cualquier cambio en su salud.

Este estudio de investigación está patrocinado a nivel mundial y financiado por OrsoBio, Inc. (OrsoBio) y se lleva a cabo localmente en México.

4 ¿Qué implica mi participación en este estudio?

La participación en la Fase ciega del estudio durará hasta aproximadamente 10 semanas, incluido un periodo de selección, tratamiento y seguimiento. Si desea participar en este estudio, se le pedirá que firme este formato de consentimiento informado antes de que se puedan realizar las evaluaciones del estudio.

Los detalles del estudio y las pruebas realizadas se discuten y muestran a continuación. Durante el periodo de selección, se realizarán evaluaciones para verificar que cumple con los requisitos para participar en el estudio. El día en que recibe su primera dosis de TLC-2716 (o placebo) se llama Día 1 y todos los demás días del estudio se cuentan hacia adelante o hacia atrás a partir de este día. No hay "Día 0".

Los resultados de las evaluaciones de detección determinarán si puede o no participar en el estudio. Si las pruebas de selección indican que es elegible para participar en el estudio, se programará una cita para la visita inicial del día 1. Si no cumple con los criterios de selección, se explicarán los motivos. Su médico del estudio o médico de cabecera hablará con usted sobre otros posibles tratamientos.

4.1 Pruebas y Procedimientos

<p>Examen Físico</p>	<p>Durante sus visitas de selección, el médico del estudio realizará un examen físico completo para comprobar su salud. A lo largo del estudio, se pueden realizar exámenes físicos dirigidos por los síntomas dependiendo de los signos y síntomas que usted comunique a su doctor. También se medirá su altura y peso en la visita de Selección para confirmar que su índice de masa corporal (IMC) está dentro del rango para el estudio.</p>
-----------------------------	--

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'G', 'F', '3/11', 'CRAS', and 'SRK']

OrsoBio, Inc. / Número de Protocolo: 2716-CL-102

cuando los TG en sangre mayores a 150-200 mg/dL, es común entre los adultos. La HTG moderada a severa se define por TG en sangre mayor o igual a 350 mg/dL en ayunas (cuando se evalúa después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas).

- **Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA):** La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un término usado para un rango de condiciones causadas por un acumulación de grasa en el hígado. Se observa comúnmente en personas con sobrepeso u obesidad. La EHGNA en etapa temprana no suele causar daños, pero puede llevar a daños graves del hígado, incluyendo cirrosis (cicatrización hepática en etapa tardía que puede conducir a mal funcionamiento del hígado y daño hepático permanente).

Todos los participantes de este estudio cumplen con los criterios para HTG y EHGNA. En participantes con HTG y EHGNA moderada a grave, se espera que el tratamiento con TLC-2716 reduzca los niveles de TG en suero y reduzca la grasa en el hígado.

El propósito de este estudio es:

- Evaluar la efectividad de TLC-2716 para reducir los niveles de TG en sangre en participantes con HTG y EHGNA.
- Evaluar qué tan seguro y bien tolerado es TLC-2716, en participantes con HTG y EHGNA.
- Evaluar el efecto que tiene TLC-2716 sobre los niveles de grasa en el hígado y la función hepática.
- Evaluar el efecto que tiene TLC-2716 sobre los niveles de azúcar en la sangre.
- Medir la respuesta del cuerpo a dosis múltiples de TLC-2716 en participantes con HTG y EHGNA.

3 Diseño del Estudio

Aproximadamente 30 sujetos con HTG y EHGNA participarán en este estudio. Este estudio se llevará a cabo en múltiples sitios en México.

El estudio constará de dos fases: la primera es una fase de estudio ciego y la segunda es una fase de extensión de etiqueta abierta (OLE). La fase de estudio ciego se lleva a cabo como un estudio aleatorio, ciego y controlado con placebo.

- Aleatorizado significa que el tratamiento del estudio que toma (medicamento o placebo) se asignará al azar. No sabemos qué dosis de TLC-2716 (ya sea 12 mg o 6 mg) es mejor para tratar una afección. Para averiguarlo necesitamos comparar diferentes dosis de TLC-2716. Se le asignará al azar a uno de cuatro grupos, donde cada grupo tendrá una dosis diferente de TLC-2716 o placebo. Los resultados se comparan para ver si uno es mejor que el otro.
- Estudio ciego significa que ni usted ni su médico del estudio sabrán si recibirá TLC-2716 o placebo. En una emergencia, el médico del estudio puede averiguar qué está recibiendo.
- Placebo es una sustancia que se parece físicamente al TLC-2716 pero no contiene ningún medicamento activo.

OrsoBio, Inc. / Número de Protocolo: 2716-CL-102

Parte 1 ¿Qué implica mi participación?

1 Introducción

Usted ha sido invitado a ser parte de este estudio clínico de investigación. Este estudio pondrá a prueba un medicamento en investigación, llamado **TLC-2716**, que podría usarse potencialmente para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (HTG) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). TLC-2716 es un medicamento en investigación porque no ha sido aprobado por la COFEPRIS u otras autoridades reguladoras de medicamentos para el tratamiento de HTG y EHGNA.

Esta Información para el Participante/Formato de Consentimiento Informado le ayudará a decidir si desea participar en el estudio. Explica por qué estamos realizando el estudio, qué implicaría su participación, cuáles podrían ser los beneficios y riesgos para usted y qué sucedería después del estudio.

Por favor lea cuidadosamente esta información. Externe cualquier duda que tenga o pregunte si quiere saber más sobre algo en específico. Antes de decidir, es posible que desee hablar sobre el estudio con otras personas, como familiares, amigos o su médico de cabecera. Siéntase libre de hacer esto.

La participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria. Si usted no desea formar parte del estudio, no tiene que hacerlo. Usted recibirá el mejor cuidado posible, participe o no. Si desea participar ahora, pero cambia de opinión más adelante, puede retirarse del estudio en cualquier momento.

Si usted decide participar en este estudio, se le pedirá que firme y feche este formato de consentimiento informado. Al firmar y fechar este formato de consentimiento nos está diciendo que:

- Entiende lo que ha leído.
- Da su consentimiento libremente de participar en el estudio.
- Da consentimiento para que se realicen las pruebas como se describen.
- Da su consentimiento a recolectar y almacenar muestras de sangre para pruebas e investigación no farmacogenéticas.
- Da su consentimiento de usar su información personal y de salud como se describe.

Se le entregará un duplicado de esta Información para el Paciente y Formado de consentimiento informado para su resguardo.

2 ¿Cuál es el propósito de este estudio de investigación?

TLC-2716 está siendo desarrollado para el tratamiento de HTG y EHGNA:

- **Triglicéridos:** Los triglicéridos (TG) son un tipo de grasa (lípidos) que se encuentra en su sangre.
- **Hipertrigliceridemia (HTG):** La hipertrigliceridemia indica muchos (niveles altos/excesivos) TG (grasas) en su sangre. Esto aumenta el riesgo de otras afecciones, como enfermedades relacionadas con el corazón, los riñones y el páncreas. La hipertrigliceridemia,





OrsoBio, Inc. / Número de Protocolo: 2716-CL-102

Información para el Participante / Formato de Consentimiento Informado

Título del estudio: *Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.*

Número de Protocolo: *2716-CL-102*

Patrocinador: *OrsoBio, Inc.*

Centro de investigación: *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

Dirección del Centro de investigación: *Avenida Vasco de Quiroga N. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.*

Teléfono del Centro de investigación: *55 5487 0900 ext. 2711*

Investigador Principal: (Médico del Estudio) *Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez*

Teléfono disponible las 24 horas: *55 4012 5772*

Hospital en caso de emergencia: *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga N. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

Número (código) de la pareja del participante: _____

Comité de Ética en Investigación (CEI): *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Dominguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Presidente del CEI: Sergio César Hernández Jiménez
Teléfono: 55 5487 0900

Comité de Investigación (CI): *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán*
Dirección: Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México
Presidente del CI: Carlos Arturo Hinojosa Becerril
Teléfono: 55 5487 0900

[Handwritten signatures and initials in blue ink]

APÉNDICE 5

Consentimiento Informado

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]



[Small handwritten mark]

31.

Visita No programada	Costo
28 <i>Visitas no programadas</i>	\$ 500.00
29 <i>Recolección de muestras del laboratorio central de los pacientes de</i>	\$ 500.00
30 <i>visitas no programadas</i>	\$ 500.00
30 <i>Tarifa de logística para pacientes de visitas no programadas</i>	\$ 500.00

Elementos administrativos adicionales:	Costo	Unidad
31 <i>Cuota de Activación de Sitio</i>	\$ 15,000.00	1.00

*EINRI se paga directamente al proveedor.

Extrategias de Pre-selección	Costo	Contra Factura
32 <i>Standard of Care evaluations (JG, Ghacsa, IIBA, etc)</i>	\$ 750.00	Contra Factura
33 <i>Elastografía</i>	\$ 1,200.00	Contra Factura



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

CMS

Handwritten signatures and initials: *[Signature]*, *[Signature]*, *[Signature]*, *[Signature]*

Proyecto: 2716-Cl-102 Orsobio
 Versión de Presupuesto: Versión de Presupuesto
 Emisora: 01 Versión 26 Epi 24
 Versión 2, 1 08 Jul 24

Investigador Principal: Dr. Ricardo E. Libes, Marcus Rodríguez
 Contacto del sitio para pagos y presupuestos: Patricia Carolina Campa Moya
 Tipo de moneda: MXN

Presupuesto
 Precedimientos del estudio

Precedimientos del estudio	Costo del procedimiento	Selección	Valoración inicial				Visita de seguimiento (# 3)	Retiro anticipado	Visitas no programadas
			Día 1	Semana 2 (# 2)	Semana 4 (# 2)				
1. Comunicación informada por escrito	\$ 756.00	N	756.00						
2. Confirmación de elegibilidad	\$ 378.00	S	378.00						
3. Identificación	\$ 441.00	S	441.00						
4. Historia clínica	\$ 630.00	S	630.00						
5. Anamnesis	\$ 210.00	S	210.00						
6. Pasa índice de masa muscular	\$ 150.00	S	150.00						
7. Signos vitales	\$ 210.00	S	210.00						
8. Examen físico completo	\$ 630.00	S	630.00						
9. Examen físico simplificado	\$ 150.00	S	150.00						
10. ECG de 12 derivaciones	\$ 693.00	S	693.00						
11. HbA1c	\$ 157.50	S	157.50						
12. Examen de laboratorio	\$ 126.00	S	126.00						
13. Medicamentos, suplementos	\$ 150.00	S	150.00						
14. Disponibilidad de laboratorio del estudio	\$ 150.00	S	150.00						
Reserva del campamento de la distribución del laboratorio del estudio	\$ 150.00	S	150.00						
15. Transporte de copias	\$ 150.00	S	150.00						
16. Administración del laboratorio del estudio	\$ 150.00	S	150.00						
17. Reserva del horario de distribución	\$ 150.00	S	150.00						
Precedimientos de laboratorio:									
18. Manejo de residuos	\$ 200.00	S	200.00						
Honorarios del personal del sitio:									
19. Honorarios del investigador principal	\$ 2,000.00	N	2,000.00						
20. Honorarios del coordinador de estudio	\$ 1,000.00	S	1,000.00						
21. Honorarios de otros de estudio	\$ 750.00	S	750.00						
22. Honorarios de laboratorio	\$ 600.00	S	600.00						
Subtotal por visita	\$ 7,990.50	S	7,990.50						
23. Cuota Administrativa 20%	\$ 1,598.10	S	1,598.10						
Subtotal - Cuota Administrativa = Total	\$ 9,588.60	S	9,588.60						
Costo por paciente	\$ 52,499.40	S	52,499.40						

Patient Expenses:

21. Patient Expenses	\$ 500.00	S	500.00						
Subtotal	\$ 500.00	S	500.00						

Sub estudio Opcional de PK	Costo	Selección	Precedimientos adicionales				Visita de Seguimiento	Retiro Anticipado	Comments
			Valoración Inicial/ Día 1	Semana 2	Semana 4				
25. Tarifa de administración del sitio / estudio	\$ 500.00	S	500.00						
26. Activación de muestra PK	\$ 400.00	S	400.00						
27. Logística del paciente y familia	\$ 1,500.00	S	1,500.00						
Subtotal por visita	\$ 2,400.00	S	2,400.00						
Cuota Administrativa 20%	\$ 480.00	S	480.00						
Subtotal - Cuota Administrativa = Total	\$ 2,880.00	S	2,880.00						
Costo por paciente	\$ 2,880.00	S	2,880.00						

SIN TEXTO



CMS

APÉNDICE 4

Presupuesto Financiero

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]



SIN TEXTO



5/25



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



26 de febrero de 2024



[Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'G', 'H', 'JK', and 'CNS']





Handwritten signatures and initials in blue ink, including what appears to be 'JL', 'P', and 'BR'.

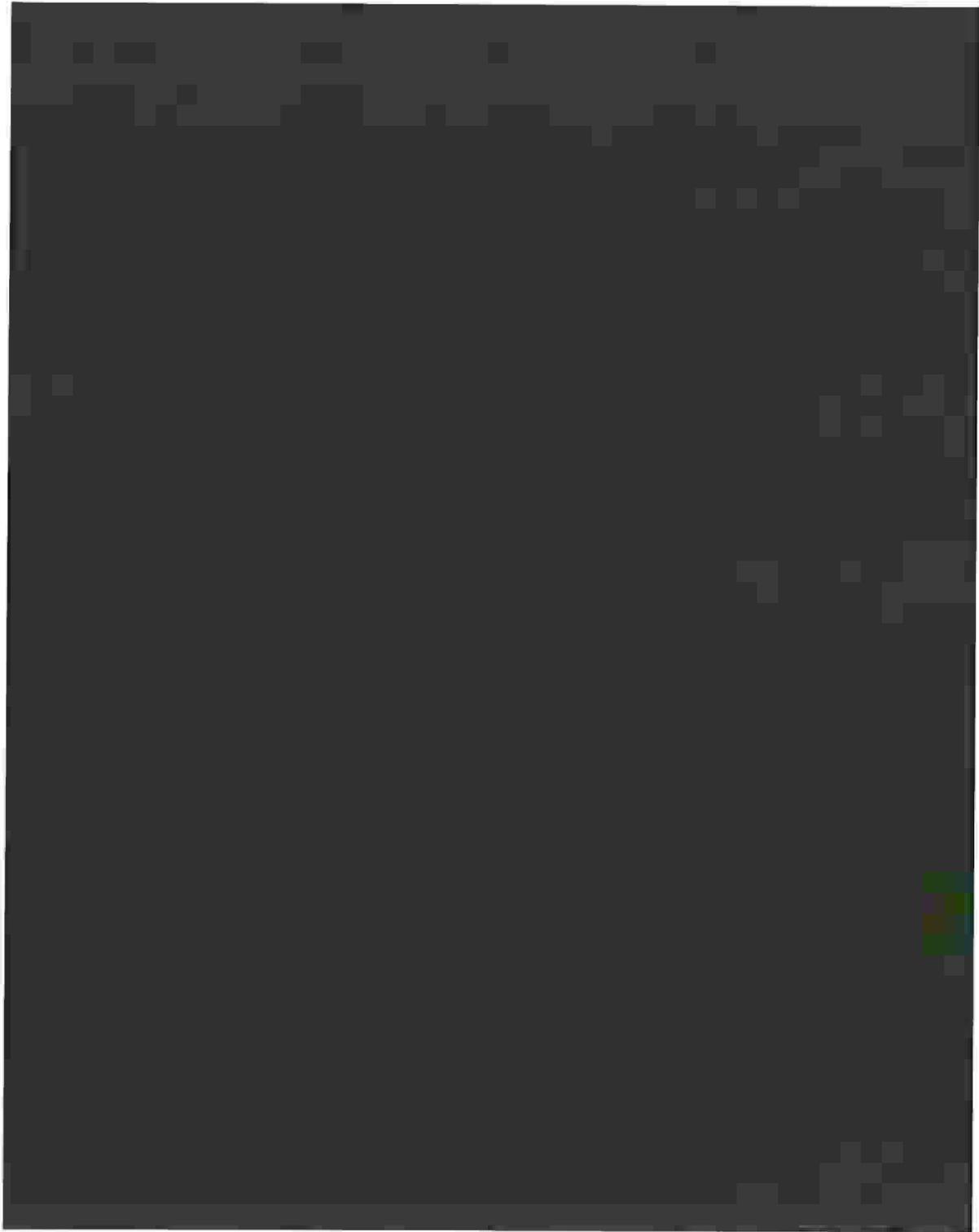


Handwritten initials 'CAS' in blue ink.



(F)
JK
C135

DEPARTAMENTO DE
26 de febrero de 2024



F
3/1
SR



CRS

Servicios Financieros.

12. PERITAJE.

En caso de desacuerdo entre el Asegurado y la Compañía acerca del monto de cualquier pérdida o daño, la cuestión será sometida a dictamen de un perito que ambas partes designen de común acuerdo por escrito; pero si no se pusieren de acuerdo en el nombramiento de un sólo perito, se designarán dos, uno por cada parte, lo cual se hará en el plazo de 10 días a partir de la fecha en que una de ellas hubiere sido requerida por la otra por escrito para que lo hiciere. Antes de empezar sus labores, los dos peritos nombrarán un tercero para el caso de discordia. Si una de las partes se negare a nombrar su perito o simplemente no lo hiciere cuando sea requerida por la otra parte, o si los peritos no se pusieren de acuerdo en el nombramiento del tercero, será la autoridad judicial la que, a petición de cualquiera de las partes, hará el nombramiento del perito, del perito tercero, o de ambos si así fuera necesario; sin embargo, la Comisión Nacional de Protección y Defensa a los Usuarios de Servicios Financieros podrá nombrar el perito tercero en su caso si de común acuerdo las partes así lo solicitaren.

El fallecimiento de una de las partes si fuere persona física, o su disolución si fuere persona moral, ocurrido mientras se esté realizado el peritaje, no anulará ni afectará los poderes o atribuciones del perito o de los peritos o del perito tercero, según el caso, pero si alguno de los peritos de las partes, o el perito tercero falleciere antes del dictamen, será designado otro por quien corresponda (las partes, la autoridad judicial, los peritos o la Comisión Nacional de Protección y Defensa a los Usuarios de Servicios Financieros) para que lo sustituya. Los gastos y honorarios que se originen con motivo del peritaje, serán a cargo de la Compañía y del Asegurado por partes iguales, pero cada parte cubrirá los honorarios de su propio perito.

El peritaje a que esta cláusula se refiere, no significa aceptación de la reclamación por parte de la Compañía, simplemente determinará la pérdida que eventualmente estuviere obligada la Compañía a resarcir, quedando las partes en libertad de ejercer las acciones y oponer las excepciones correspondientes.

13. REHABILITACION.

No obstante lo dispuesto en la cláusula de primas de las condiciones generales, el Asegurado podrá, dentro de los 30 días siguientes al último día del plazo de gracia señalado en dicha cláusula, pagar la prima de este seguro o la parte correspondiente de ella si se ha pactado su pago fraccionado; en ese caso, por el solo hecho del pago mencionado los efectos de este seguro se rehabilitarán a partir de la hora y día señalados en el comprobante de pago y la Compañía devolverá a prorrata, en el momento de recibir el pago, la prima correspondiente al período durante el cual cesaron los efectos del seguro en virtud de lo dispuesto por el artículo 40 de la Ley Sobre el Contrato de Seguro. Sin embargo, si a más tardar al hacer el pago de que se trata, el Asegurado solicita por escrito que se amplíe la vigencia del seguro, ésta automáticamente se prorrogará por un lapso igual al comprendido entre el último día del mencionado plazo de gracia y la hora y día en que surte efecto la rehabilitación. En caso de que no se consigne la hora en el comprobante de pago, se entenderá rehabilitado el seguro desde las cero horas de la fecha de pago.

Sin perjuicio de sus efectos automáticos, la rehabilitación a que se refiere esta cláusula, la hará constar la Compañía, para efectos administrativos, en el recibo que se emita con motivo del pago correspondiente y en cualquier otro documento que se emita con posterioridad a dicho pago.

14. ARTICULO 25 DE LA LEY SOBRE EL CONTRATO DE SEGURO.

Si el contenido de la póliza o sus modificaciones no concordaren con la oferta, el asegurado podrá pedir la rectificación correspondiente dentro de los treinta días que sigan al día en que reciba la póliza. Transcurrido este plazo se considerarán aceptadas las estipulaciones de la póliza o de sus modificaciones.

15. TERMINACIÓN ANTICIPADA DEL CONTRATO.

No obstante el término de vigencia del contrato, las partes convienen en que éste podrá darse por terminado anticipadamente mediante notificación por escrito. Cuando el Asegurado lo dé por terminado, la Compañía tendrá derecho a la parte de la prima que corresponda al tiempo durante el cual el seguro hubiere estado en vigor de acuerdo con la tarifa para seguros a corto plazo siguiente (en porcentaje de la prima anual):

PERIODO	PORCENTAJE DE LA PRIMA ANUAL
Hasta 10 días	10%
Hasta 01 mes	20%
Hasta 1.5 meses	25%



CMAS

Hasta 02 meses	30%
Hasta 03 meses	40%
Hasta 04 meses	50%
Hasta 05 meses	60%
Hasta 06 meses	70%
Hasta 07 meses	75%
Hasta 08 meses	80%
Hasta 09 meses	85%
Hasta 10 meses	90%
Hasta 11 meses	95%

Cuando la Compañía lo dé por terminado, será mediante notificación por escrito al Asegurado surtiendo efecto la terminación de seguro después de 15 días naturales de haberla recibido. La Compañía deberá devolver la prima no devengada a más tardar al hacer dicha notificación, sin cuyo requisito, se tendrá por no hecha.

16. DERECHO DE LOS CONTRATANTES DE CONOCER LA COMISIÓN O COMPENSACIÓN DIRECTA QUE LE CORRESPONDE AL INTERMEDIARIO O PERSONA MORAL.

Durante la vigencia de la póliza, el contratante podrá solicitar por escrito a la institución le informe el porcentaje de la prima que, por concepto de comisión o compensación directa, corresponda al intermediario o persona moral por su intervención en la celebración de este contrato. La institución proporcionará dicha información, por escrito o por medios electrónicos, en un plazo que no excederá de diez días hábiles posteriores a la fecha de recepción de la solicitud.

17. COMPETENCIA.

En caso de controversia, el quejoso deberá acudir a la Comisión Nacional de Protección y Defensa a los Usuarios de Servicios Financieros, en sus oficinas principales o en las de sus Delegaciones en los términos de la Ley de Protección y Defensa al Usuario de Servicios Financieros y si dicho organismo no es designado árbitro, podrá acudir a los tribunales competentes del domicilio de la Compañía.

18. INTERES MORATORIO.

Si la institución no cumple con las obligaciones asumidas en el contrato de seguros al hacerse exigibles legalmente deberá pagar al acreedor una indemnización por mora de acuerdo al artículo 276 de la Ley de Instituciones de Seguros y de Fianzas.

19. COMUNICACIONES.

El Asegurado o sus causahabientes podrán dirigir las comunicaciones por escrito al domicilio de la empresa aseguradora.

Disposiciones sobre Lavado de Dinero.- El Asegurado se compromete a entregar la información y documentos necesarios para cumplir con las disposiciones sobre Lavado de Dinero, que la autoridad correspondiente haya emitido. Caso contrario la póliza se considerara nula desde inicio.

20. OTROS SEGUROS.

Cuando se contrate con varias empresas un seguro contra el mismo riesgo y por el mismo interés, el asegurado tendrá la obligación de poner en conocimiento de cada uno de los aseguradores la existencia de los otros seguros.

El aviso deberá darse por escrito e indicar el nombre de los aseguradores, así como de las sumas aseguradas.

Si el asegurado omite intencionalmente el aviso de que trata el artículo anterior, o si contrata los diversos seguros para obtener un provecho ilícito, los aseguradores quedaran liberados de sus obligaciones.

21. CLÁUSULA DE NO ADHESIÓN.

Se conviene por ambas partes que este Contrato, está sujeto a las Cláusulas y Condiciones contratadas entre las partes, por conducto de su intermediario y solicitud correspondiente.

En tal virtud este Contrato se declara expresamente como un Contrato de no Adhesión. De acuerdo con lo estipulado en la



1. radiaciones ionizantes o contaminación por radiactividad procedente de cualquier combustible nuclear o de cualquier residuo nuclear o de la combustión de combustible nuclear,
2. las propiedades radiactivas, tóxicas, explosivas u otras propiedades peligrosas o contaminantes de cualquier instalación nuclear, reactor u otro ensamblaje nuclear o componente nuclear del mismo
3. cualquier arma u otro dispositivo que emplee fisión y/o fusión atómica o nuclear u otra reacción similar o fuerza o materia radiactiva.

Cláusula de Exclusión de enfermedades transmisibles LMA 5399

1. Sin perjuicio de cualquier disposición en contrario dentro de este contrato de seguro, este contrato de seguro excluye toda pérdida, responsabilidad, daño, compensación, lesión, enfermedad, muerte, pago médico, costo de defensa, costo, gasto o cualquier otra cantidad, real o supuesta, incurrido o acumulado para el asegurado, directa o indirectamente e independientemente de cualquier otra causa que contribuya al mismo tiempo o en cualquier secuencia, que se origine, sea causado por, surja de, contribuya a, resulte de o de otra manera en conexión con una Enfermedad Transmisible o el miedo o la amenaza (real o percibida) de una Enfermedad Transmisible.
2. Como se usa en este documento, una Enfermedad Transmisible significa cualquier enfermedad que pueda ser transmitida por medio de cualquier sustancia o agente desde cualquier organismo a otro organismo donde:
 - 2.1. la sustancia o agente incluye, entre otros, un virus, bacteria, parásito u otro organismo o cualquier variación del mismo, ya sea que se considere vivo o no, y
 - 2.2. el método de transmisión, ya sea directa o indirecta, incluye, entre otros, transmisión aérea, transmisión de fluidos corporales, transmisión desde o hacia cualquier superficie u objeto, sólido, líquido o gas o entre organismos, y
 - 2.3. la enfermedad, sustancia o agente puede causar o amenazar lesiones corporales, enfermedades, angustia emocional o daños a la salud humana, el bienestar humano o daños a la propiedad.

Cláusula de Exclusión de Polución y Contaminación

Este contrato de seguro no cubre pérdidas, daños, costos o gastos de cualquier naturaleza causados directa o indirectamente por, como resultado de o en conexión con cualquier pérdida que surja de Polución y/o Contaminación, excepto (a menos que se excluya de lo contrario) la destrucción o daño a la propiedad asegurada causada por

- * contaminación o contaminación que a su vez resulte de un peligro contra el que esté asegurado;
- * cualquier peligro asegurado contra el cual se derive de una contaminación o contaminación.

Cláusula de Exclusión Microorganismos



Circular Única de Seguros y Fianzas en su Título 4 De los Productos de Seguros y de las Notas Técnicas y Documentación Contractual de Fianzas, Capítulo 4.1 Del registro de productos de seguros de la C.N.S.F., referente al artículo 202 de la Ley de Instituciones de Seguros y de Fianzas, de tal suerte que este contrato no está sujeto al registro previo ante la C.N.S.F. por los conceptos legales antes mencionados.

- CLAIMS MADE

El asegurador asume únicamente los daños ocurridos y reclamados durante la vigencia de la póliza y siempre que además la entrega del producto, que provoque los daños, se haya ejecutado durante la vigencia de ésta.

Excepcionalmente, desde el momento en que por cualquier causa se resuelva la póliza, la cobertura de la misma se prolongará 24 meses desde dicha fecha, única y exclusivamente para aquellos daños causados y reclamados durante el año subsiguiente a la resolución, siempre que se hubiesen originado por productos entregados por el asegurado durante la vigencia de la póliza.

- CLÁUSULA OBLIGATORIA DE PROGRAMAS INTERNACIONALES

La presente póliza es emitida como parte integral del Programa Internacional de Responsabilidad Civil, con referencia: L-GB-ORSOB-1-2023-MX-1 De cancelarse dicho programa la presente póliza será cancelada automáticamente y surtirá efecto a partir de la misma fecha de la cancelación del programa.

Cláusula de Exclusión de Terrorismo NMA2921

Sin perjuicio de cualquier disposición en contrario dentro de este seguro o cualquier endoso al mismo, se acuerda que este seguro excluye pérdida, daño, costo o gasto de cualquier naturaleza causada directa o indirectamente, como resultado o en conexión con cualquier acto de terrorismo independientemente de cualquier otro causa o evento que contribuye concurrentemente o en cualquier otra secuencia a la pérdida.

"A los fines de esta exclusión, "terrorismo" significa un acto, que incluye, pero no se limita al uso de la fuerza o la violencia y / o la amenaza del mismo, de cualquier persona o grupo (s) de personas, ya sea que actúen solos o en nombre de o en conexión con cualquier organización (es) o gobierno (s), cometidos con fines políticos, religiosos, ideológicos o similares, incluyendo la intención de influir en cualquier gobierno y / o poner al público, o cualquier sector del público, en miedo".

Esta exclusión también excluye la pérdida, daño, costo o gasto de cualquier naturaleza directa o indirectamente causada por, como resultado o en conexión con cualquier acción tomada en el control, prevención, supresión o de cualquier manera relacionada con cualquier acto de terrorismo.

Si la Compañía alega que, en virtud de esta exclusión, cualquier pérdida, daño, costo o gasto no está cubierto por este reaseguro, la carga de probar lo contrario recaerá sobre el Asegurado.

En el caso de que se descubra que alguna porción de esta exclusión es inválida o inaplicable, el resto permanecerá en pleno vigor y efecto.

Cláusula de Exclusión de Contaminación Radioactiva

En ningún caso, este contrato de seguro cubrirá la pérdida, el daño, el costo o el gasto causado directa o indirectamente por, o por los que haya contribuido o derivado de:

Esta póliza no cubre pérdida, daño, reclamación, costo, gasto y otra suma directa, indirecta o resultado de:

- a. un incidente de enfermedad transmisible; o
- b. el temor o amenaza de un incidente de enfermedad transmisible.
- c. moho, mildew, hongo, esporas, cualquier virus u otro microorganismo de cualquier tipo, naturaleza o descripción incluyendo, pero no limitado a cualquier sustancia cuya presencia contenga una amenaza actual o potencial a la salud humana.
- d. novel coronavirus (2019-ncov), covid-19 o como posteriormente denomine la organización mundial de la salud al coronavirus o a cualquier mutación del mismo.

Definiciones:

Las siguientes definiciones se agregan a la póliza:

- a. incidente de enfermedad transmisible se refiere a cualquier brote, epidemia o pandemia nombrada por la organización mundial de la salud, el centro de control de enfermedades o una autoridad pública ya sea por escrito o por cualquier otro medio de comunicación, incluyendo pero sin limitarse al síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (sars-cov- 2), covid-19 o cualquier otra enfermedad, virus o bacteria que lleve a cualquiera de los siguientes:
 - 1. la imposición de paro de la producción asegurada; o
 - 2. la cuarentena o restricción de movimiento de personas o animales.
- b. temor se refiere a cualquier renuencia a la movilización o a viajar debido a un potencial incidente de enfermedad transmisible.
- c. autoridad pública se refiere a cualquier gobierno o agencia militar, federal, provincial, o local aplicable que tenga jurisdicción sobre sus operaciones en lo relativo a los estándares de salud, seguridad e higiene necesarios para la protección del público y/o de las personas.
- d. amenaza se refiere a cuando una autoridad pública o gobierno considera o confirma una amenaza de incidente de enfermedad transmisible ya sea por escrito o en cualquier otro medio de comunicación.

Esta exclusión aplica no importando exista:

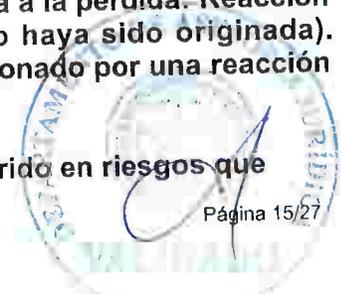
- a) cualquier daño o pérdida físico a la propiedad asegurada;
- b) cualquier riesgo o causa asegurada, contribuya o no concurrentemente o en cualquier secuencia;
- c) cualquier pérdida de uso, ocupación o funcionalidad; o
- d) cualquier acción requerida, incluyendo, pero no limitada a reparar, reemplazar, remover, limpiar, abatir, disponer, reubicar o tomar pasos para atender asuntos médicos, legales.

Esta exclusión reemplaza y sustituye cualquier provisión en la póliza que otorgue aseguramiento, en un todo o en parte, por estos conceptos.

Cláusula de Exclusión de Riesgo de Energía Nuclear NMA1975a

1.-Este acuerdo de seguro no cubre ninguna pérdida, daño, gasto o similar, ocasionado directa o indirectamente por las siguientes causas, y sin importar su relación con cualquier otra causa o evento que contribuya concurrentemente o en cualquier otra secuencia a la pérdida: Reacción nuclear o radiación, o contaminación radioactiva (sin importar como haya sido originada). Incluyendo, pero sin limitarse al incendio directa o indirectamente ocasionado por una reacción nuclear o radiación, o contaminación radioactiva.

2.-Esta exclusión no aplicará a la pérdida, daño o gasto originado y ocurrido en riesgos que



usan isótopos radioactivos de cualquier naturaleza, en donde la exposición nuclear no sea considerada por el reasegurado como el peligro primario.

Para todos los efectos del presente Contrato, los riesgos de energía nuclear serán definidos como todo seguro de daños propios y/o daños a terceros (aparte de accidentes de trabajo y/o RC patronal) con respecto a:

- I. Toda propiedad en predios de centrales nucleares.
Reactores nucleares y centrales o plantas nucleares con el equipo respectivo en cualquier sitio diferente a una central nuclear.
- II. Cualesquiera otra propiedad en predios o instalaciones (incluyendo pero no limitándose a los mencionados arriba en el punto I) relacionada con o destinada a:
 - a- La producción de energía nuclear o
 - b- La producción, el uso o el almacenamiento de material nuclear.

III. Cualesquiera otros predios o instalaciones aptos para ser asegurados por cualquier pool y/o consorcio nuclear local, pero solamente dentro del marco de lo requerido por éste.

IV. El abastecimiento con bienes o servicios para cualquiera de los sitios descritos bajo I -III arriba a no ser que tal seguro excluya los riesgos de irradiación y contaminación procedentes de material nuclear.

Sin embargo, salvo lo indicado más abajo, "riesgos de energía nuclear" no comprenden lo siguiente:

- I. Cualquier seguro referente a la construcción, el levantamiento o instalación o recambio o reparación o mantenimiento o demolición de las propiedades especificadas en I - III arriba (inclusive equipo y planta de contratista);
- II. Cualquier rotura de maquinaria u otro seguro de ingeniería que no esté dentro del alcance del número I. Anterior y siempre y cuando que tales seguros excluyan los riesgos de irradiación y contaminación por material nuclear.

Sin embargo, las excepciones bajo I. Y II. Arriba no se extienden a:

1. La concesión de cualquier seguro referente a:
 - a. Material nuclear
 - b. Cualquier propiedad en la zona de "alta radiactividad" o en el área de cualquier instalación nuclear a partir de la introducción de materiales radiactivos o con relación a reactores nucleares, a partir del cargamento con combustible o primera fase crítica, en cuanto acordado con el pool y/o consorcio nuclear local respectivo.
2. Las concesiones de cualquier seguro o reaseguro para cualquiera de los siguientes riesgos:
 - Incendio, rayo, explosión.
 - Aviones y otros vehículos aéreos y/u objetos caídos de ellos.
 - Irradiación y contaminación radiactiva.
 - Cualquier otro riesgo asegurado por el pool y/o el consorcio nuclear local respectivo.

Referente a cualquier otra propiedad no especificada bajo párrafo 1 arriba que implique directamente la producción, uso o almacenamiento de material nuclear a partir de la introducción de material nuclear en dicha propiedad.

Definiciones

Para los efectos de esta cláusula, "Material nuclear" significa:

- I. Combustibles nucleares, excepto uranio natural o desgastado, aptos para la producción de energía por medio de reacción de cadena de fisión nuclear autosuficiente fuera de un reactor nuclear, tanto solos como en combinación con otros materiales y
- II. Productos y/o desechos radiactivos.

"Productos y/o desechos radiactivos" significa cualesquiera materiales producidos o convertidos en radiactivos por medio de exposición a la radiación emergida de la producción o utilización de combustibles nucleares. Sin embargo, no abarca los radioisotópicos en su última fase de fabricación siendo ya operables para cualquier uso científico, médico, agrícola, comercial o industrial

"Instalación nuclear" significa:

- I. Cualquier reactor nuclear,
- II. Cualquier fábrica que utilice combustible nuclear para la producción de material nuclear, o cualquier fábrica que trabaje material nuclear incluyendo cualquier fábrica de procesamiento de combustibles nucleares irradiados, y
- III. Cualquier sitio donde se almacenen materiales radiactivos con excepción de almacenamiento incidental en virtud del transporte de tales materiales.

"Reactor nuclear" significa cualquier construcción conteniendo combustibles nucleares dispuestos de tal manera que pueda resultar una cadena de fisión nuclear autosuficiente en su interior sin una fuente adicional de neutrones.

"La producción, el uso o el almacenamiento de material nuclear" significa la producción, la manufactura, el enriquecimiento, el condicionamiento, el procesamiento, el reprocesamiento, el uso, el almacenamiento, el tratamiento y la destrucción de material nuclear.

"Propiedad" significa todos los predios, edificios, construcciones, naves, maquinaria, vehículos, contenidos (incluyendo pero no limitándose a líquidos y gases) y todos los materiales de cualquier tipo tanto móviles como no móviles.

"Zona o área de alta radiactividad" significa:

- I. Para centrales eléctricas nucleares y reactores nucleares, el recipiente o la estructura la cual contiene inmediatamente el núcleo (incluyendo sus soportes y revestimiento) y todos sus contenidos, los elementos combustibles, las varas de control y el almacén de combustible irradiado.
- II. y para las instalaciones que no sean reactores nucleares, cualquier área donde el nivel de radiactividad requiera un escudo biológico.



CRAS

Cláusula de Exclusión de Contaminación Radioactiva

En ningún caso, este seguro cubrirá la pérdida, el daño, el costo o el gasto causado directa o indirectamente por, o por los que haya contribuido o derivado de:

1. radiaciones ionizantes o contaminación por radiactividad procedente de cualquier combustible nuclear o de cualquier residuo nuclear o de la combustión de combustible nuclear,
2. las propiedades radiactivas, tóxicas, explosivas u otras propiedades peligrosas o contaminantes de cualquier instalación nuclear, reactor u otro ensamblaje nuclear o componente nuclear del mismo
3. cualquier arma u otro dispositivo que emplee fisión y / o fusión atómica o nuclear u otra reacción similar o fuerza o materia radiactiva.

Cláusula de Exclusión de Guerra y Riesgo Político

Sin perjuicio de cualquier disposición en contrario dentro de este contrato de seguro o cualquier endoso al mismo, se acuerda que este contrato de seguro excluye pérdida, daño, costo o gasto de cualquier naturaleza causada directa o indirectamente por, resultante o en conexión con cualquiera de los siguientes, independientemente de cualquier otra causa o evento que contribuye concurrentemente o en cualquier otra secuencia a la pérdida:

Guerra, Invasión, acto de enemigo extranjero, hostilidades u operaciones bélicas (sin importar la guerra es declarada o no), guerra civil, motín, conmoción civil asumiendo las proporciones de un levantamiento popular, levantamiento militar, insurrección, rebelión, revolución, militar o poder usurpado, ley marcial o estado de sitio. Despojo permanente o temporal como resultado de la confiscación, requisición o requisición por parte de cualquier autoridad legalmente constituida.

Este endoso también excluye pérdida, daño, costo o gasto de cualquier naturaleza causada directa o indirectamente por, como resultado o en conexión con cualquier acción tomada en el control, prevención, supresión o de cualquier manera relacionada con lo anterior.

Si la Compañía de Seguros alega que, en virtud de esta exclusión, cualquier pérdida, daño, costo o gasto no está cubierto por este contrato de seguro, la carga de probar lo contrario recaerá sobre el Asegurado.

Exclusión EMF/EMR

Este Contrato no se aplicará a la pérdida o daño que surja de o como consecuencia de una enfermedad o cualquier otra alteración (física o no física) en seres humanos o debido a una disminución del valor de la propiedad si dicha pérdida o daño es causada por un campo electromagnético (EMF) y / o radiación electromagnética (EMR) de cualquier tipo, que incluye, entre otros, la exposición de EMF / EMR emitida por líneas eléctricas o productos eléctricos de cualquier tipo

Cláusula de Exclusión de Operaciones Norteamericanas – LGT 397 (1994) (versión Modificada)

Este Acuerdo excluye todos los reclamos que surjan de las operaciones (como se define aquí) ubicados en los EE. UU. y / o Canadá.

Sin embargo, esta exclusión no se aplicará a:

(a) Oficina (s) de ventas y / o distribución

El riesgo de responsabilidad de las oficinas de ventas y / o distribución (como se define aquí), siempre que todos los productos vendidos y / o distribuidos desde allí se fabriquen fuera de EE. UU. y / o Canadá, y se suministren a la oficina de ventas y / o distribución (s) por el asegurado original.

(b) Trabajo temporal

El riesgo de responsabilidad del trabajo realizado únicamente por los empleados y / o directores del asegurado original residentes fuera de los EE. UU. y Canadá, que están visitando temporalmente los EE. UU. y / o Canadá.

(c) Visitas temporales

El riesgo de responsabilidad de los empleados y / o directores del asegurado original residentes fuera de los EE. UU. y Canadá, que están visitando temporalmente los EE. UU. y / o Canadá en el transcurso de su empleo.

Considerando siempre

(i) la póliza protege las operaciones ubicadas por fuera de EE. UU. y / o Canadá y

(ii) la póliza esta emitida fuera de EE. UU. y / o Canadá.

iii) Negligencia médica, D & O, Compensación a los trabajadores, Contaminación y Práctica laboral no están cubiertos

DEFINICIONES

Operaciones: Una operación ubicada en los EE. UU. y / o Canadá se definirá como una presencia legal o física en los EE. UU. y / o Canadá (ya sea que esté o no incorporada) de un asegurado original. La presencia física de un producto en los EE. UU. y / o Canadá fabricado y / o suministrado por un asegurado original fuera de EE. UU. y / o Canadá no constituirá por sí solo una operación.

Oficina (s) de ventas y / o distribución: La (s) oficina (s) de ventas y / o distribución se definirán como una operación de ventas, mercadotecnia o distribución de un asegurado original no excluido, incluyendo

(i) almacenamiento.

(ii) preparación del producto final (es decir, reenvasado, embalaje, etiquetado, limpieza o suministro de instrucciones de funcionamiento antes de la venta).

(iii) alojamiento de oficina.

pero siempre excluyendo la responsabilidad derivada de

- (i) fabricación.
- (ii) montaje final.
- (iii) reparación, servicio, mantenimiento.
- (iv) enmienda, mejora, alteración.



Cláusula de Exclusión de riesgo Cibernético – Responsabilidad Civil

Este Contrato no cubre ninguna pérdida, daño, gasto o responsabilidad que resulte de un evento cibernético.

Evento Cibernético quiere decir:

- cualquier procesamiento no autorizado de datos por parte del asegurado.
- cualquier incumplimiento de las leyes y la infracción de las regulaciones relacionadas con el mantenimiento o la protección de datos.
- cualquier Falla de Seguridad de la Red en los Datos Esfera del Asegurado que incluye, pero no se limita a Datos Personales, hechos, conceptos e información, software u otras instrucciones codificadas de manera formalizada utilizables para comunicaciones, interpretación o procesamiento.

Datos personales significa cualquier información relacionada con una persona física identificada o identificable; una persona física identificable es aquella que puede ser identificada, directa o indirectamente, en particular por referencia a un identificador como un nombre, un número de identificación, datos de ubicación, un identificador en línea o uno o más factores específicos de los aspectos físicos, fisiológicos, identidad genética, mental, económica, cultural o social de esa persona física.

Por procesamiento se entiende cualquier operación o conjunto de operaciones que se realice sobre datos o sobre conjuntos de datos, ya sea por medios automatizados o no, tales como recolección, registro, organización, estructuración, almacenamiento, adaptación o alteración, recuperación, consulta, uso, divulgación por transmisión, difusión o puesta a disposición, alineación o combinación, restricción, borrado o destrucción.

Daño a los datos significa cualquier pérdida, destrucción o corrupción de los datos. Cualquier daño a los datos de un tercero por parte del asegurado no es un evento cibernético si no hay ninguna falla de seguridad de red involucrada.

Esfera del Asegurado significa cualquier sistema o dispositivo arrendado, de propiedad, operado o perdido por o que se pone a disposición o accesible para el Asegurado con el propósito de Procesar Datos.

Falla de seguridad de la red significa cualquier falla no física y tecnológica de la seguridad del sistema informático u otras medidas de seguridad tecnológica que conduzcan a acceso no autorizado y / o robo de datos, pérdida del control operativo de los datos, transmisión de virus o código malicioso y / o denegación de servicio.

Esta exclusión no se aplica a Lesiones corporales y / o personales y / o Daños a la propiedad, incluidas las pérdidas financieras derivadas causadas por la operación del Asegurado, las operaciones completadas o los productos.

Todos los demás términos, condiciones, disposiciones, exclusiones y limitaciones de este Contrato permanecen sin cambios.

Cláusula de Exclusión de riesgo Cibernético – Responsabilidad Profesional

Este Contrato no cubre ninguna pérdida, daño, honorarios, costos, cargos, gastos y / o

[Handwritten signatures and initials in blue ink]

[Circular stamp: DEPARTAMENTO DE...]
[Handwritten initials: CRAS]

responsabilidad que surjan de, se basen en o sean atribuibles a cualquier Evento Cibernético.

A los efectos de este endoso:

Evento Cibernético se refiere a cualquier evento real, presunto o sospechoso:

a) daño, pérdida, destrucción, corrupción, robo o pérdida del control operativo de los datos, o procesamiento, recopilación, registro, recuperación, divulgación, difusión o eliminación no autorizados o negligentes de los datos, por parte del asegurado, un contratista independiente o un proveedor de servicios subcontratado de la empresa asegurada; y / o

b) acceso no autorizado o uso de cualquier información personal / datos personales o información confidencial (que no sea la información que esté disponible legalmente en el dominio público o para el público en general, a menos que dicha información que haya estado disponible públicamente se vuelva identificable de manera única a través de la recopilación y / o procesamiento) mientras esté bajo el cuidado y custodia, o control, del asegurado, un contratista independiente o un proveedor de servicios subcontratado de la compañía asegurada; y / o

c) falla no física y tecnológica de un Sistema Informático, o falla de las medidas tecnológicas de seguridad destinadas a proteger los datos en cualquier forma. Esto incluye, pero no se limita a, cualquier interrupción del negocio de la compañía asegurada causada por tal (s) evento (s); y / o

d) dirección malintencionada del tráfico de red, introducción de código informático malintencionado u otro ataque malintencionado dirigido, que se produzca dentro o que utilice un sistema informático. Esto incluye, pero no se limita a, cualquier interrupción del negocio de la compañía asegurada causada por tal (s) evento (s); y / o

e) interrupción del negocio de la compañía asegurada causada por un acto, error u omisión accidental, no intencional o negligente del asegurado en la operación o mantenimiento de un Sistema informático que provoque la indisponibilidad total o parcial del Sistema informático; y / o

f) incumplimiento de las leyes y reglamentos relacionados con la privacidad y que resulten de los puntos (a) a (e) anteriores.

Para los propósitos de los puntos (a) y (c) de la definición de Evento Cibernético los datos incluyen, pero no se limitan a, información personal / datos personales y / o información confidencial (que no sea información que esté disponible legalmente en el dominio público o para público en general, a menos que dicha información que haya estado disponible públicamente se vuelva identificable de manera única a través de la recopilación y / o procesamiento) en cualquier forma.

Sistema informático significa un sistema informático (que incluye, entre otros, hardware, software y / o programas informáticos) arrendado, de propiedad u operado por o que está disponible o accesible para la compañía asegurada o sus proveedores de servicios externos para la finalidad de almacenar y procesar los datos electrónicos o software de la compañía asegurada.

Todos los demás términos, condiciones, disposiciones, exclusiones y limitaciones de este Acuerdo permanecen sin cambios.



Handwritten signatures and initials:
G
Li
JL
CIAJ

EXCLUSIÓN DE RIESGOS CIBERNÉTICOS Y DE DATOS

1 No obstante cualquier disposición en contrario dentro de esta Póliza o cualquier endoso a esta Póliza, se excluye cualquier:

1.1 Pérdida cibernética;

1.2 pérdida, daño, responsabilidad, reclamación, costo, gasto de cualquier naturaleza causada directa o indirectamente por, contribuida por, resultante de, que surja de o en conexión con cualquier pérdida de uso, reducción de funcionalidad, reparación, reemplazo, restauración o reproducción de cualquier información, incluida cualquier cantidad relacionada con el valor de dicha información; independientemente de cualquier otra causa o evento que contribuya simultáneamente o en cualquier otra secuencia a la misma.

2 En caso de que alguna parte de este endoso se considere inválida o inaplicable, el resto permanecerá en pleno vigor y efecto.

3 Este endoso reemplaza y, si entra en conflicto con cualquier otra redacción de la Póliza o cualquier endoso que tenga relación con Pérdidas Cibernéticas o de Datos, reemplaza esa redacción.

Definiciones

4 Pérdida cibernética significa cualquier pérdida, daño, responsabilidad, reclamación, costo o gasto de cualquier naturaleza causada directa o indirectamente por, contribuida por, resultante de, que surja o esté relacionada con cualquier Acto cibernético o Incidente cibernético, incluidos, pero no limitados a, cualquier acción tomada para controlar, prevenir, suprimir o remediar cualquier acto cibernético o incidente cibernético.

5 Acto Cibernético se refiere a un acto no autorizado, malicioso o criminal o una serie de actos relacionados no autorizados, maliciosos o criminales, independientemente de la hora y el lugar, o la amenaza o engaño del mismo que implica el acceso, procesamiento, uso u operación de cualquier Sistema informático.

6 Incidente Cibernético significa:

6.1 cualquier error u omisión o serie de errores u omisiones relacionados que impliquen el acceso, procesamiento, uso u operación de cualquier Sistema informático; o

6.2 cualquier indisponibilidad o falla parcial o total o serie de indisponibilidades parciales o totales relacionadas o fallas para acceder, procesar, usar u operar cualquier Sistema de Computadora.

7 Sistema informático significa:

7.1 cualquier computadora, hardware, software, sistema de comunicaciones, dispositivo electrónico (incluido, entre otros, teléfono inteligente, computadora portátil, tableta, dispositivo portátil), servidor, nube o micro-controlador, incluido cualquier sistema similar o cualquier configuración de los mencionados anteriormente, incluyendo cualquier entrada asociada, salida, dispositivo de almacenamiento de datos, equipo de red o instalación de respaldo, de propiedad u operado por el Asegurado o por cualquier otra parte.

8 Datos significa información, hechos, conceptos, código o cualquier otra información de cualquier tipo que se registre o transmita en una forma para ser utilizada, accedida, procesada, transmitida o almacenada por un sistema informático.

LMA5401

11 de Noviembre del 2019

CLÁUSULA DE SANCIONES Y EMBARGOS

La Compañía no estará obligada a otorgar cobertura ni indemnizar ninguna reclamación o beneficio que se derive de la presente póliza en la medida que esa cobertura, indemnización o beneficio implicaran que la Compañía pudiera quedar expuesto a cualquier sanción, prohibición o restricción establecidas en una resolución de las Naciones Unidas y/o en sanciones económicas o mercantiles establecidas por normativas o regulaciones de la Unión Europea, los Estados Unidos de América o por cualquier otra jurisdicción, que fuera de aplicación.

La Compañía no estará obligada a otorgar cobertura ni indemnizar ninguna reclamación o beneficio que se derive de la presente póliza en la medida que no haya cobertura bajo la póliza master o el contrato de reaseguro, según cualquier sanción económica o mercantil que fuese aplicable.

AGRAVACIÓN DEL RIESGO

El Asegurado o Contratante deberán comunicar a Allianz por escrito, dentro de las primeras 24 horas en que tenga conocimiento de ello, cualquier cambio en el riesgo originalmente asegurado derivado de un cambio de ubicación, giro o actividad de alguno o todos los asegurados, contratantes y/o beneficiarios que figuren en la póliza. Allianz analizará el nuevo riesgo y, en caso de aceptarlo, cobrará la extraprima correspondiente, o bien, excluirá los riesgos derivados del nuevo riesgo. Si el asegurado y/o contratante no cumplen con la responsabilidad de informar por escrito sobre la agravación del riesgo, o bien, con el fin de hacer incurrir en error a la Compañía, no remitiera en tiempo la documentación sobre los hechos relacionados al siniestro, Allianz no tendrá obligación de cubrir ningún gasto por reclamaciones derivadas del nuevo riesgo.

En los casos de dolo o mala fe en la agravación al riesgo, el asegurado perderá las primas anticipadas.

En caso de que, en el presente o en el futuro, el Asegurado, Contratante o Beneficiarios realicen o se relacionen con actividades ilícitas, será considerado como una agravación esencial del riesgo en términos de ley.

Por lo anterior, cesarán de pleno derecho las obligaciones de la Compañía, si el Asegurado, Contratantes o Beneficiarios, en los términos del Artículo 492 de la Ley de Instituciones de Seguros y de Fianzas y sus disposiciones generales, fueren condenados mediante sentencia definitiva que haya causado estado, por cualquier delito vinculado o derivado de lo establecido en los Artículos 139 a 139 Quinquies, 193 a 199, 400 y 400 Bis del Código Penal Federal y/o cualquier artículo relativo a la delincuencia organizada en territorio nacional; dicha sentencia podrá ser emitida por cualquier autoridad competente del fuero local o federal, así como por autoridades competentes de carácter extranjero cuyo gobierno tenga celebrado con México un tratado internacional relativo a los puntos señalados en el presente párrafo; o, si el nombre del Asegurado, Contratante o Beneficiarios, sus actividades, los bienes cubiertos por la póliza o sus nacionalidades son publicados en alguna lista oficial relativa a los delitos vinculados con lo establecido en los artículos antes citados, sea de carácter nacional o extranjera proveniente de un gobierno con el cual el Gobierno Mexicano tenga celebrado alguno de los tratados internacionales en la materia antes mencionada, ello en términos de la fracción X disposición Vigésima Novena, fracción V disposición Trigésima Cuarta o Disposición Quincuagésima Sexta de la Resolución por la que se expiden las Disposiciones de Carácter General a que se refiere el artículo 140 de la Ley General de Instituciones y Sociedades Mutualistas de Seguros (Actualmente Artículo 492 de la ley de Instituciones de Seguros y de Fianzas).

En su caso, las obligaciones del contrato podrán ser restauradas una vez que Allianz tenga conocimiento de que el nombre del Asegurado o Beneficiarios dejen de encontrarse en las listas antes mencionadas.

Allianz consignará ante la autoridad jurisdiccional competente, cualquier cantidad que derivada de este Contrato de Seguro pudiera quedar a favor de la persona o personas a las que se refiere el párrafo anterior, con la finalidad de que dicha autoridad determine el destino de los recursos. Toda cantidad pagada no devengada que sea pagada con posterioridad a la realización de las condiciones previamente señaladas, será consignada a favor de la autoridad correspondiente.

CLÁUSULA DE MONEDA

Tanto el pago de la prima como las indemnizaciones a que haya lugar por esta póliza, son liquidables en los términos de la

[Handwritten signatures and initials: G, Zhi, P, JSE]



[Handwritten initials: CMAS]

Ley Monetaria vigente en la fecha de su pago.

CLÁUSULA DE COMISIONES

Durante la vigencia de la póliza, el contratante podrá solicitar por escrito a la institución le informe el porcentaje de la prima que, por concepto de comisión o compensación directa, corresponda al intermediario o persona moral por su intervención en la celebración de este contrato. La institución proporcionará dicha información, por escrito o por medios electrónicos, en un plazo que no excederá de diez días hábiles posteriores a la fecha de recepción de la solicitud.

CLAUSULA GENERAL DE USO DE MEDIOS ELECTRÓNICOS

De conformidad con lo dispuesto por el artículo 214 de la Ley de Instituciones de Seguros y de Fianzas y su respectiva Circular Única de Seguros y Fianzas, el Asegurado podrá hacer uso de los medios electrónicos que la Aseguradora tenga disponibles e implementados (entendiéndose que éstos podrían incluir aquellos equipos, medios ópticos o cualquier otra tecnología, sistemas automatizados de procesamiento de datos y redes de telecomunicaciones, para la celebración de sus operaciones y la prestación de servicios). Lo anterior, considerando que las únicas operaciones electrónicas que la aseguradora realizará serán: Operaciones Electrónicas Móviles, Operaciones Electrónicas por Internet, Operaciones Electrónicas de Audio Respuesta y Operaciones Telefónicas Voz a Voz, por lo que el consentimiento del Asegurado para llevar a cabo operaciones electrónicas se recabara en la propia aplicación electrónica previa la realización de la operación de que se trate o bien en el caso de operaciones telefónicas voz a voz, directamente el operador telefónico correspondiente. La Aseguradora podrá, pero no estará obligada, a hacer uso de medios electrónicos para operaciones como la contratación, modificación y cancelación del seguro (y las operaciones inherentes a los mismos como la presentación, tramitación y resolución de siniestros), emisión y aceptación de endosos, altas y modificaciones a los medios de notificación, desbloqueo, modificación y reinicialización de contraseñas y otros medios de identificación, así como llevar a cabo otras operaciones relacionados con esta Póliza según la legislación aplicable lo permita. No se negarán efectos jurídicos, validez o fuerza obligatoria a cualquier tipo de información por la sola razón de que se hace a través de medios electrónicos. Se presume que un mensaje de datos ha sido enviado por la Aseguradora cuando ésta lo haya puesto en el sistema de información con dirección a los medios de contacto electrónico proporcionados por el Asegurado. El Asegurado está al tanto de los riesgos inherentes a las comunicaciones electrónicas y entiende que la Aseguradora se esfuerza por proteger el uso no-autorizado, modificación, divulgación o destrucción de los mensajes de datos y sigue los estándares generalmente aceptados de la industria, orientados a la protección de las comunicaciones electrónicas. Por esta razón, el Asegurado manifiesta tener presente que los mensajes de datos están sujetos a interceptación o enrutamiento incorrecto, debido a que los canales de comunicaciones electrónicas no son totalmente seguros y, por lo tanto, la Aseguradora no puede garantizar su seguridad absoluta.

INFORMACIÓN PARA OPERACIONES.

Para cualquier operación e información respecto del presente contrato, puede acudir a ALLIANZ MÉXICO, S.A., COMPAÑÍA DE SEGUROS, en la dirección Blvd. Manuel Ávila Camacho, número 164, Colonia Lomas de Barrilaco, Código Postal 11010, Ciudad de México, en el área de atención a clientes, lunes a jueves de 09:00 a 13:00 y de 15:00 a 17:00 horas y viernes de 09:00 a 14:00 horas, llamar a los teléfonos (55) 5201-3039 y del interior de la república al (01 800) 111 12 00 ext. 3039, o bien en las oficinas regionales de la Compañía, cuyo domicilio puede consultar en <http://www.allianz.com.mx/>

PRECEPTOS LEGALES Y ANEXO ABREVIATURAS

Los preceptos legales que se citan en los pueden consultar en la página web <http://www.allianz.com.mx/>

Todos los términos y abreviaturas se encuentran detallados en las Condiciones Generales, además en las Condiciones Generales existe un apartado de definiciones, con lo cual se da cumplimiento a esta disposición.



DEPARTAMENTO DE VALUACIÓN
Página 24/27
CAAS

Para cualquier aclaración, queja, o duda no resuelta en relación con su seguro, contacte a la Unidad Especializada de Atención a Usuarios (UNE), en Blvd. Manuel Ávila Camacho 164, piso 1, Col. Lomas de Barrilaco, Ciudad de México C.P. 11010, en un horario de atención de lunes a jueves de 09:00 a 13:00 y de 15:00 a 17:00 horas y viernes de 09:00 a 14:00 horas, llamar a los teléfonos (55) 5201-3039 y del interior de la república al (01 800) 111 12 00 ext. 3039 o enviar un correo electrónico a claudia.espinosa@allianz.com.mx

También puede contactar a la Comisión Nacional para la Protección y Defensa de los Usuarios de Servicios Financieros (CONDUSEF), Avenida Insurgentes Sur, número 762, Colonia del Valle, Delegación Benito Juárez, Código Postal 03100, Ciudad de México. Centro de atención telefónica 5340 0999 y 01 800 99 98080. webmaster@condusef.gob.mx, www.condusef.gob.mx.



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G' and 'L' at the top, and 'BR' at the bottom.

Handwritten initials 'CRAS' in blue ink.

Derechos básicos de los Contratantes, Asegurados y Beneficiarios en los Seguros de Daños

Asegurados y Beneficiarios

¿Conoces tus derechos antes y durante la contratación de un Seguro de Daños?

Cuando se contrata un seguro de daños es muy común que se desconozcan los derechos que tienes como asegurado al momento de adquirir esta protección, en caso de algún siniestro, e inclusive previo a la contratación.

Si tú conoces bien cuáles son tus derechos podrás tener claro el alcance que tiene tu seguro, evitarás imprevistos de último momento y estarás mejor protegido.

¿Cómo saber cuáles son tus derechos cuando contratas un Seguro y durante su vigencia?



Es muy fácil....

Como contratante tienes derecho antes y durante la contratación del Seguro a:

- Solicitar al intermediario que te ofrece el seguro la identificación que los acredita para ejercer como Agente de Seguros.
- Solicitar por escrito información referente al importe de la comisión o compensación que recibe el intermediario que te ofrece el seguro. Ésta se proporcionará por escrito o por medios electrónicos, en un plazo no mayor a 10 (diez) días hábiles posteriores a la fecha de recepción de la solicitud.
- Recibir toda la información que te permita conocer las condiciones generales del seguro, incluyendo el alcance real de la cobertura que estás contratando, la forma de conservarla y la forma de dar por terminado el contrato. Para lo cual ponemos a tu disposición nuestro sitio web www.allianz.com.mx, o en cualquiera de nuestras oficinas.

En caso de que ocurra un siniestro tienes derecho a:

- Recibir el pago de las prestaciones procedentes en función a la suma asegurada aunque la prima del contrato de seguro no se encuentre pagada, siempre y cuando no se haya vencido el período de gracia para el pago de la prima de seguro.



Handwritten notes in blue ink: '3/11', 'P', '15/2', 'CMAJ'.



- Cobrar una indemnización por mora a la aseguradora, en caso de retraso en el pago de la suma asegurada.
- Toda indemnización que la Institución de Seguros pague, reduce en igual cantidad la suma asegurada, pero ésta puede ser reinstalada previa aceptación de la Institución de Seguros y a solicitud del asegurado, quien deberá pagar la prima correspondiente.

En caso de inconformidad con el tratamiento de tu siniestro puedes:

- Presentar una reclamación ante la aseguradora por medio de la Unidad de Atención Especializada (UNE), ya sea por escrito o vía electrónica en la página "www.allianz.com.mx", la cual se dará trámite en un término que no excederá de 30 días.
- O bien puedes acudir a la Comisión Nacional para la Protección y Defensa de los Usuarios de Servicios Financieros (CONDUSEF), en cualquiera de sus delegaciones.
- Si presentaste la queja ante CONDUSEF, puedes solicitar la emisión de un dictamen técnico, si las partes no se sometieron al arbitraje.

En caso de cualquier duda, ponemos a tu disposición nuestros teléfonos de atención en el Distrito Federal y su Área Metropolitana el 5201-3000 y desde el Interior de la República el 01(800)-1111-200.

Puedes acudir a nuestra Unidad Especializada de Atención al Público, ubicada en:

Bldv. Manuel Ávila Camacho 164, Col. Lomas de Barrilaco, C.P. 11010, México, D.F. Con un horario de atención de lunes a jueves de 09:00 a 13:00 y de 15:00 a 17:00 horas y viernes de 09:00 a 14:00.

Adicionalmente, puedes acudir al Centro de Justicia Alternativa para iniciar un procedimiento de mediación.

El presente folleto será entregado a los contratantes, asegurados o beneficiarios, de manera directa o a través de la persona física o moral que participe en la Intermediación para la contratación del seguro.

En cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 202 de la ley de instituciones de seguros y de fianzas, la documentación contractual y la nota técnica que integran este producto de seguro, quedaron registradas ante la Comisión Nacional de Seguros y Fianzas, a partir del día 16 de julio de 2015, con el número CGEN-S0003-0160-2015 / G-00958-001.



CNAS

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large 'G', '3L', 'A', and 'SE']

SIN TEXTO



APÉNDICE 8

Carta de delegación de facultades

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



SIN TEXTO





14 de agosto de 2023

Atención: **Protocolos - Ensayos Clínicos**
Comisión de Autorización Sanitaria
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Asunto: **CARTA DE DELEGACIÓN DE RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR**

Patrocinador: OrsoBio, Inc.

Número de protocolo: 2716-CL-102

Título del protocolo: "Estudio de Fase 2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico".

El patrocinador OrsoBio, Inc., es una compañía debidamente constituida y localizada en 2671 Marshall Drive, Palo Alto, CA, 94303, EE. UU., y plantea conducir el protocolo No. 2716-CL-102.

Para la conducción del mismo, otorga a la empresa Avant Santé Research Center S.A. de C.V., nombrado como CRO el poder para representar y actuar en representación a nombre del Patrocinador OrsoBio, Inc., para la conducción del protocolo clínico en México y en cumplimiento con las regulaciones locales. La CRO puede firmar documentos de sometimiento regulatorio en nombre de OrsoBio, Inc. Las actividades para la realización del estudio se delegan de la siguiente manera:

ACTIVIDAD/RESPONSABILIDAD	PATROCINADOR	CRO (según aplique) ¹	OTRAS EMPRESAS (cuando aplique) ^{2,3,4}
Selección del investigador y equipo de investigación. (Incluyendo negociación de contratos y acuerdos con los centros de investigación/investigador)		X	
Reporte de eventos y reacciones adversas		X	
Monitoreo		X	



Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature at the top, initials 'TSR', and other marks.



Importador de productos de investigación y/o insumos para la investigación		X	
Sometimientos al comité de ética en investigación, comité de investigación y comité de bioseguridad (cuando aplique).		X	
Sometimientos a COFEPRIS		X	
Distribución de insumos		X	
Análisis de las muestras biológicas			X ²
Auditorías		X	
Almacén			X ³
Gestión del Sitio de Imagen		X	X ⁴

Vigencia: Hasta la finalización del estudio.

¹Avant Santé Research Center S.A. de C.V., ubicado en Av. Lázaro Cárdenas #500, Residencial San Agustín, San Pedro Garza García, Nuevo León.

² Análisis de las muestras biológicas: CARPERMOR, ubicado en: Calle Alfonso Herrera 75, Col. San Rafael, C.P. 06470, Ciudad de México.
LabCorp NMR Laboratory, ubicado en 100 Perimeter Park Suite C, Morrisville, C.P, 27560, Estados Unidos.

³ Almacén: Marken Limited; ubicado en Poniente 134 No. 702, Col. Industrial Vallejo. Azcapotzalco. DF, C.P. 02300.

⁴ Gestión del Sitio de Imagen: Antaros Medical AB, ubicado en: Corelab Dragarbrunnsgatan 46, 753 20, Uppsala -Suecia.

Atentamente,

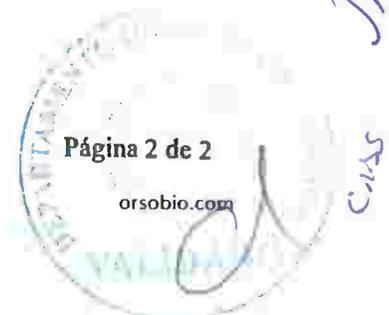
 14 Aug 2023

Nombre del patrocinador: OrsoBio, Inc.

Nombre: Ryan S. Huss

Cargo: Vicepresidente de Desarrollo Clínico y Operaciones

Teléfono y/o correo electrónico:



APÉNDICE 9

Carta de conformidad de SMO

Li

P

SR

G



CMAS

© 2014 TEXTO



San Pedro Garza García, Nuevo León a 16 de julio de 2024.

Dr. José Sifuentes Osornio
Director General del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

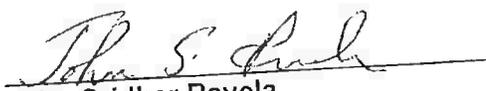
Mtra. Patricia Carolina Campa Moya,
Apoderada Legal de SMO and Scientific Services, S.A.P.I. de C.V.

Asunto: Carta de Conformidad de SMO

PRESENTE:

Derivado de las facultades que otorga OrsoBio, Inc. a Avant Santé Research Center S.A. de C.V. (AVANT SANTÉ) a través de la "Carta delegación de responsabilidades del patrocinador" con fecha 14 de agosto de 2023 suscrita en atención a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual tiene como objeto reconocer que "AVANT SANTÉ" está debidamente facultada para aceptar las obligaciones responsabilidades y derechos que impone el desarrollo y conducción del proyecto, dentro de las cuales de manera enunciativa mas no limitativa se mencionan: preparación y presentación de todos los documentos regulatorios necesarios para obtener las aprobaciones éticas y regulatorias requeridas por las autoridades competentes, identificación, evaluación y selección de los sitios de investigación adecuados para llevar a cabo el estudio clínico, incluyendo la negociación de acuerdos contractuales necesarios entre otras actividades; y, de conformidad con el Convenio Marco de Concertación suscrito entre SMO SCIENTIFIC SERVICES, S.A.P.I. DE C.V. ("ETCURAE") y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" ("EL INSTITUTO") con fecha 14 junio del año 2024, identificado con folio INCMN334/8/PI/038/2024; es voluntad de "AVANT SANTÉ" manifestar a "EL INSTITUTO" su conformidad para que "ETCURAE" intervenga en su calidad de "SMO" de "EL INSTITUTO", en el "PROYECTO DE INVESTIGACIÓN" con número de protocolo 2716-CL-102 de título "Estudio de Fase 2^a para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de TLC-2716 en sujetos con hipertrigliceridemia y enfermedad de hígado graso no alcohólico", llevando a cabo actividades inherentes al "Convenio", para las cuales se requiera llevar a cabo diversas gestiones administrativas y legales ante "EL INSTITUTO" y/o cualquier otra entidad u organismo correspondiente.

Atentamente,



John Sridhar Ravela
Representante Legal de Avant Santé Research Center S.A. de C.V.



