

CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE "EL PROTOCOLO", QUE CELEBRAN **POR UNA PARTE** EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO EN ESTE ACTO, POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; **POR UNA SEGUNDA PARTE BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V. y BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** EN ADELANTE "EL PATROCINADOR", REPRESENTADO POR LA C. QUIMICA INGRID OSTHOFF RUEDA EN SU CALIDAD DE APODERADA LEGAL CON LA INTERVENCIÓN DE UNA **TERCERA PARTE**, REPRESENTADA POR LA DRA. VIRGINA PASCUAL RAMOS, ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA Y EN SU CALIDAD DE COORDINADOR DEL PROYECTO E INVESTIGADOR PRINCIPAL, EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", A QUIENES ACTUANDO DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ "LAS PARTES", MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LAS SIGUIENTES **DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:**

D E C L A R A C I O N E S

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

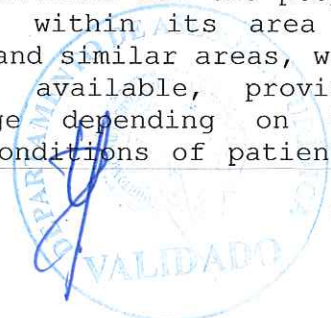
I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad

COLLABORATION AGREEMENT TO CONDUCT A SCIENTIFIC RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH, HEREINAFTER "THE PROTOCOL", ENTERED INTO BY AND BETWEEN THE SALVADOR ZUBIRAN NATIONAL MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION INSTITUTE, HEREINAFTER "THE INSTITUTE", REPRESENTED HEREIN BY DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, DIRECTOR, ASSISTED BY DR. GERARDO GAMBA AYALA, RESEARCH DIRECTOR, **FOR ONE SECOND; BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V. AND BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** HEREINAFTER "THE SPONSOR", REPRESENTED HEREIN BY INGRID OSTHOFF RUEDA, LEGAL REPRESENTATIVE, WITH THE APPEARANCE OF A **THIRD PARTY**, REPRESENTED HEREIN BY DR. VIRGINA PASCUAL RAMOS, PROJECT COORDINATOR AND PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR", ON THE OTHER, ALL OF WHOM SHALL BE REFERRED TO JOINTLY AS "THE PARTIES", IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING **RECITALS, DEFINITIONS AND CLAUSES:**

S T A T E M E N T S

I. THE INSTITUTE, THROUGH ITS DIRECTOR, DECLARES THAT:

I.1. It is a decentralized public body of the Federal Public Administration and that its authority includes assisting in the functioning and consolidation of the National Health System, and providing outpatient and hospital care services for the people who need them, within its area of specialization and similar areas, with the facilities available, provided free of charge depending on the socioeconomic conditions of patients,



[Handwritten signatures and initials in blue and black ink, including 'VPR', 'MLG', and 'S. de R.L. de C.V. de Bristol-Myers Squibb']

fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1° y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1°; 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6° fracciones I y II; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II y XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

I.2. Que "EL INSTITUTO" realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3° fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3°; 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 de los Institutos Nacionales de Salud; mediante fondos externos que proporcionan los Patrocinadores, mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del

without any charges undermining its social function, by rendering professional medical, hospital, laboratory and clinical study services and, thereby, carrying out scientific research in the area of health, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic Federal Public Administrations Act; Articles 14 and 15 of the Federal State-Owned Organizations Act; Articles 1 and 2, Sub-sections III, IV, VII and IX, Article 6, Sub-sections I and II, Article 9, Sub-section V, Articles 37 and 39, Sub-section IV, and Article 41 of the National Health Institutes Act, and Article 3, Sub-sections I, II and XIV, and Article 34, Sub-section I, of the Organic Statute of the Salvador Zubiran National Medical Sciences and Nutrition Institute and the Guidelines for Managing Funding Received from Third Parties to Finance the Research Projects of National Health Institutes.

I.2. "THE INSTITUTE" carries out research projects in the area of health, as established in Article 3, Sub-section IX, Articles 96 and Article 100, Sub-section VI, of the General Health Act; Articles 3, 113, 114, 115, 116 and 120 of the Health Research Regulations of the General Health Act, and the provisions of the Internal Regulations of the Inter-Departmental Health Research Commission and the Guidelines for Managing Funding Received from Third Parties to Finance the Research Projects of National Health Institutes, by receiving funding from sponsors under collaboration agreements the purpose of which does not include rendering independent services, as said funds or financing do not form part of the equity of the "THE INSTITUTE", but rather it manages said funds to finance research projects or protocols.

patrimonio de "EL INSTITUTO", sino que los administra para financiar proyectos o protocolos de investigación.

I.3. Que los fondos externos o recursos que "EL INSTITUTO" percibirá de "EL PATROCINADOR" para la realización "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no son gravables y por ende no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

I.4. Que la realización de "EL PROTOCOLO" de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo número IM101-863, titulado Estudio aleatorizado, comparativo, simple ciego, para comparar la respuesta al tratamiento con abatacept versus adalimumab subcutáneos, en pacientes adultos que reciben metotrexato, con artritis reumatoide seropositiva temprana que presentan alelos de riesgo HLA Clase II de "Epitope Compartido" y tienen una respuesta inadecuada al metotrexato, en adelante "EL PROTOCOLO", el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.

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

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

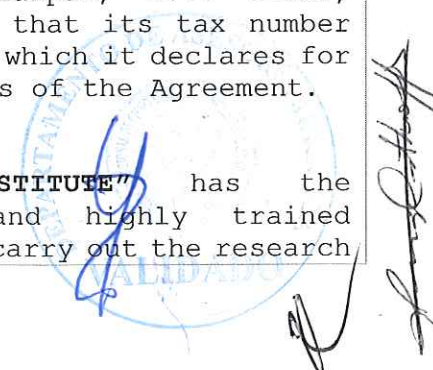
I.3. The external funding that "THE INSTITUTE" shall receive from "THE SPONSOR" to conduct the scientific research protocol are not taxable and, therefore, do not constitute the basis for payment of value-added tax, in accordance with Article 15, Sub-section XV, of the Value-Added Tax Act.

I.4. The research "THE PROTOCOL" shall be conducted in accordance with protocol number IM101-863, entitled "A randomized, comparative, single-blind study to compare response to treatment with abatacept against subcutaneous adalimumab in adult patients being administered methotrexate, who have early seropositive rheumatoid arthritis who have "Shared Epitope" HLA Class II risk alleles and whose response to methotrexate is inappropriate, hereinafter "THE PROTOCOL", which describes its nature and extent, attached hereto for reference purposes.

I.5. Dr. David Kershenobich Stalnikowitz, in his capacity of Director of "THE INSTITUTE" has sufficient powers to enter into the Agreement, in accordance with Article 19, Sub-section I, of the National Health Institutes Act, and Articles 37, 38 and 39 of the Planning Act.

I.6. The address of "THE INSTITUTE" is Avenida Vasco de Quiroga, No. 15, Colonia Belisario Dominguez, Seccion XVI, Alcaldia Tlalpan, C.P. 14080, Mexico City, and that its tax number is INC710101 RH7, which it declares for all legal purposes of the Agreement.

I.7. "THE INSTITUTE" has the infrastructure and highly trained investigators to carry out the research

MLB VPR


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

II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO.

II.1. Que su representada es una sociedad constituida conforme a las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la Escritura Pública número 65,064 de fecha 11 de diciembre de 2002, otorgada ante la fe del Licenciado Miguel Alessio Robles, Notario Público número 19, de la Ciudad de México.

Que mediante escritura **67,652** de 3 de Diciembre del 2003, otorgada ante la fe del Notario público No. 19 del D.F., Lic. Miguel Alessio Robles, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio de esta ciudad en el Folio Mercantil 298,371-20539 de 16 de enero del 2004, se llevó a cabo la **fusión** de BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V., como sociedad fusionada y de BRISTOL-MYERS SQUIBB **CONTROLADORA DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.**, como sociedad fusionante, desapareciendo la primera y subsistiendo la segunda y el cambio de denominación de ésta para quedar en lo sucesivo como BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.

II.2. Que el **objeto social** de su representada es entre otros, la realización por cuenta propia de investigaciones y estudios, el cual tiene constancia en la escritura indicada, descrita en el inciso anterior.

project or protocol, under the terms established hereinafter.

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

II.1. It is a corporation incorporated in accordance with the laws of Mexico, as formalized in public document number 65,064 dated December 11, 2002, granted before Miguel Alessio Robles, Notary Public Number 19, for Mexico City.

Public document number **67,652** dated December 3, 2003, granted before Miguel Alessio Robles, Notary Public Number 19 for the Federal District, the first notarial copy of which was entered in the Public Registry of Commerce of the Federal District under commercial folio number 298,371-20539 on January 16, 2004, formalized the merger of BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V., the acquired corporation, and **BRISTOL-MYERS SQUIBB CONTROLADORA DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.**, the acquiring company, the first going out of existence and the second remaining in business, and the change of the name of the corporation to BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.

II.2. Its corporate purpose includes carrying out research projects and studies on its own behalf, as evidenced in the public document referred to in the preceding paragraph.

II.3. **INGRID OSTHOFF RUEDA**, in her capacity as legal representative, has sufficient powers to enter into the Agreement, as formalized in public document number 66,238 dated Junio 15, 2017, granted before Erick S. Pullian Aburto, Notary Public Number 196 for the Federal District, and that said

MCC VPR
[Handwritten signatures and initials]

[Handwritten mark]

II.3. Que la C. **QUÍMICA INGRID OSTHOFF RUEDA**, en su calidad de Apoderada o Representante Legal, cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública número 66,238 de fecha 15 de Junio del 2017 representada por el Notario Número 196, Licenciado Erick S. Pullian Aburto del Distrito Federal, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

II.4. Que su representada tiene interés en celebrar con **"EL INSTITUTO"** el presente Convenio de Concertación con el objeto de encomendarle la realización de **"EL PROTOCOLO"** conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

Y para efectos de lo anterior, **"EL PATROCINADOR"** gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 213300410^a0139/2021 de fecha 11 de octubre de 2021, signada por el C. Iván Omar Calderón Lojero, Comisionado de Autorización Sanitaria; documento en el que se autoriza a **"EL INSTITUTO"** como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo denominado **Estudio aleatorizado, comparativo, simple ciego, para comparar la respuesta al tratamiento con abatacept versus adalimumab subcutáneos, en pacientes adultos que reciben metotrexato, con artritis reumatoide seropositiva temprana que presentan alelos de riesgo HLA Clase II de "Epitope Compartido" y tienen una respuesta inadecuada al metotrexato, de fecha 26 de Febrero de 2021. Versión en español.**

De igual manera, se hace mención que **"EL PATROCINADOR"** gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud

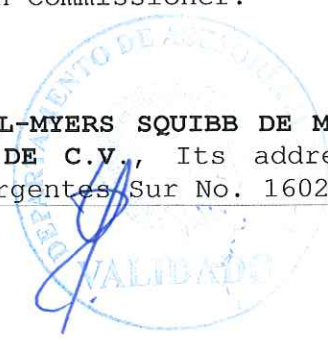
powers have not been revoked, limited or restricted in any manner to date.

II.4. It is interested in entering into the Collaboration Agreement with **"THE INSTITUTE"** to entrust the conducting of **"THE PROTOCOL"** in accordance with the relevant project, under the terms established hereinafter.

For the purpose of the foregoing, **"THE SPONSOR"** applied to the Federal Commission for Protection against Health Risks for permission to conduct said protocol, authorized under number 213300410^a0139/2021 on October 11, 2021, signed by C. Iván Omar Calderón, Health Authorization Commissioner, which authorizes **"THE INSTITUTE"** as a participating research center to conduct the Protocol entitled: **A randomized, comparative, single-blind study to compare response to treatment with abatacept against subcutaneous adalimumab in adult patients administered with methotrexate, who have early seropositive rheumatoid arthritis who have "Shared Epitope" HLA Class II risk alleles, and whose response to methotrexate is inappropriate, dated February 26, 2021, version in Spanish.**

"THE SPONSOR" also applied to the Federal Commission for Protection against Health Risks for authorization to conduct said protocol, authorized under number 213300410^a0139/2021 dated on October 11, 2021, signed by C. Iván Omar Calderón Lojero, Health Authorization Commissioner.

II.5. **BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.**, Its address is Avenida Insurgentes Sur No. 1602, Piso



Handwritten notes and signatures on the right margin, including 'VPR', 'MRG', and a signature that appears to be 'Ingrid Osthoff'.

para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 213300410*0139/2021 de fecha 11 de octubre de 2021, suscrita por C. Iván Omar Calderón Lojero, Comisionado de Autorización Sanitaria.

II.5. Que el domicilio de su representada **BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.**, se encuentra ubicado en Avenida Insurgentes Sur Número 1602, Piso 5 Colonia Crédito Constructor, Alcaldía Benito Juárez, C.P. 03940 en la Ciudad de México, y su Registro Federal de Contribuyentes es BMS021213KG9, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, una corporación de Delaware con domicilio en 430 East 29th Street, New York, NY 10016, debidamente representada por INGRID OSTHOFF RUEDA, según poderes inscritos en el poder de representación número NYC-1246012 (en adelante denominado el "**PATROCINADOR**").

II.6. Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a "**EL INSTITUTO**" para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

II.7. Que su representada tiene pleno conocimiento de que "**EL INSTITUTO**" actualmente es un Centro Nacional de Referencia para atención médica de pacientes con COVID-19, por lo que entiende y comprende que el inicio y la ejecución del presente proyecto de investigación puede verse impactado en tal situación.

5 Colonia Crédito Constructor, Alcaldía Benito Juárez, C.P. 0394, Mexico City, and that its tax number is BMS021213KG9, which it declares for all legal purposes hereof.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, a Delaware corporation having an office at 430 East 29th Street, New York, NY 10016, represented herein by INGRID OSTHOFF RUEDA, as per the respective power-of-attorney number NYC- 1246012 (hereinafter "**SPONSOR**"),

II.6. It is fully aware that the funds it shall provide "**THE INSTITUTION**" to conduct the research project or protocol are not taxable and, therefore, do not constitute the basis of payment of value-added tax, in accordance with Article 15, Sub-section XV of the Value-Added Tax Act.

II.7. "**THE SPONSOR**" is fully aware that "**THE INSTITUTION**" is currently a National Reference Center for treating COVID-19 patients, so it understands that the beginning and conducting of the research protocol may be affected by this situation.

II.8. "**THE SPONSOR**" understands that in view of the preceding paragraph it must adhere to the extraordinary safety measures to be able to conduct "**THE PROTOCOL**".

III. "**THE INVESTIGATOR**", ON HER OWN BEHALF, DECLARES THAT:

[Handwritten signature]

VPR
MLB

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

II.8. Que "EL PATROCINADOR" comprende y entiende que por lo mencionado en la declaración anterior, deberá ajustarse al cumplimiento de las medidas de seguridad extraordinarias para el seguimiento de "EL PROTOCOLO" de investigación.

III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO.

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

III.2. Que actualmente ejerce la profesión de médico, en la especialidad de Reumatología, y que actualmente se encuentra adscrito al Departamento de **Inmunología y Reumatología de "EL INSTITUTO"**, por lo que cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

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

IV. DECLARAN "LAS PARTES"

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

V. DEFINICIONES:

III.1. She is an individual with the necessary know-how, skills and ability to perform the Agreement.

III.2. She currently exercises the profession of doctor in the specialist area of rheumatology, and that she is currently attached to the Immunology and Rheumatology department of "THE INSTITUTE", so she has the necessary knowledge to conduct the research project or protocol, under the terms established hereinafter.

III.3. She is acquainted with the content of "THE PROTOCOL" and with all regulatory and ethical provisions that she must observe when conducting "THE PROTOCOL", undertaking not to perform any activity contrary to these provisions and the policies and guidelines established by "THE INSTITUTE".

IV. "BOTH PARTIES" DECLARE THAT:

IV.1. They have negotiated the terms and conditions of the Agreement in good faith, through their duly authorized legal representatives, and that they are both aware of its legal implications.

V. DEFINITIONS:

V.1. **COLLABORATION AGREEMENT:** The document entered into by and between "THE INSTITUTE" and "THE SPONSOR", in accordance with the authorization conferred by Article 9 of the Organic Federal Public Administration Act; Articles 37, 38 and 39 of the Planning Act; Article 3, Sub-section IX, Articles 96 and 100, Sub-section VI, of the General Health Act; Articles 3, 113, 114, 115, 116 and 120 of the

[Handwritten signatures and initials on the right margin, including "VPR", "MLB", and "Hoyos"]

V.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Es el instrumento que se celebra entre "EL INSTITUTO" y "EL PATROCINADOR", de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9°. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3° fracción IX, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3°; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con las atribuciones conferidas a "EL INSTITUTO" por los artículos 1° y 9° de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5°; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1°; 2° fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 9° fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3° fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

V.2. INSTITUTO: Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

V.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

V.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (COFEPRIS) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de

Research Regulations of the General Health Act, and with the authorization conferred upon "THE INSTITUTE" by Article 1 and 9 of the Organic Federal Public Administration Act; Articles 5, 14 and 15 of the Federal State-Owned Organizations Act; Articles 1 and 2, Sub-sections III, IV, V, VI, VII and IX, Article 9, Sub-section V, Articles 37, 38 and 39, Sub-section IV, Article 41, Sub-sections V, VII, VIII, IX, and X, Articles 42, 43, 44 and 45 of the National Health Institutes Act; Article 3, Sub-sections I, II, and XIV, and Article 34, Sub-section I, of the Organic Statute of the Institute and the provisions of the Guidelines for Managing Funding received from Third Parties to Finance the Research Projects of National Health Institutes.

V.2. INSTITUTO: The Salvador Zubiran National Medical Sciences and Nutrition Institute.

V.3. GUIDELINES: The Guidelines for Managing Funding received from Third Parties to Finance the Research Projects of National Health Institutes, effective as from November 25, 2010.

V.4. COFEPRIS APPROVAL: The approval given by the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS), attached to the Department of Health, upon commencement of the effective term of the Agreement, through its Health Authorization Commission, in accordance with Article 14, Sub-section VI, VII and VIII, Article 62, Sub-sections II, III, IV, V, VI, and VII, Article 64, Sub-sections I, II, III, IV, and V, and Article 98, of the Health Research Regulations of the General Health Act.

V.5. RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL: A document that specifies the background

Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

V.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.

V.6. PATROCINADOR: Será la persona física o moral con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a "EL INSTITUTO" los recursos para la realización de "EL PROTOCOLO".

V.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará "EL PATROCINADOR" a "EL INSTITUTO" para la realización de "EL PROTOCOLO", los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de "EL INSTITUTO", mismos que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

V.8. EL INVESTIGADOR: Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de "EL PROTOCOLO".

V.9. PERSONAL DEL INSTITUTO: Será el personal médico y clínico de apoyo, que "EL INSTITUTO" asignará para que se lleve a cabo "EL PROTOCOLO".

V.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta "EL PROTOCOLO", incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo

and purposes of the study or research to be carried out, and a clear description of the methodology to be used.

V.6. SPONSOR: The individual or corporate entity with which the Agreement is entered into that will provide "THE INSTITUTE" the funds it needs to conduct "THE PROTOCOL".

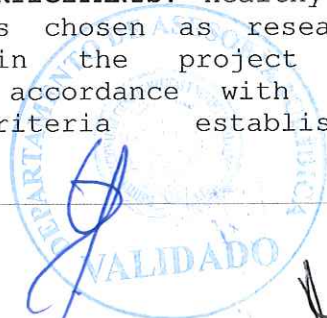
V.7. FUNDS: The sums that "THE SPONSOR" shall pay "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL", which shall be considered as external funding and not the equity of "THE INSTITUTE", which are not taxable and, therefore, do not constitute the basis for payment of value-added tax, in accordance with Article 15, Sub-section XV, of the Value-Added Tax Act.

V.8. THE INVESTIGATOR: The professional who shall be responsible for conducting and supervising "THE PROTOCOL".

V.9. STAFF OF THE INSTITUTE: The medical and clinical support staff that "THE INSTITUTE" shall assign to conduct "THE PROTOCOL".

V.10. PREMISES: The place where "THE PROTOCOL" shall be conducted, including all facilities, equipment and material, if necessary, as established in the research project or protocol.

V.11. STUDY PARTICIPANTS: Healthy or ill individuals chosen as research participants in the project or protocol, in accordance with the selection criteria established therein.



Handwritten signatures and initials on the right margin, including 'VPR', 'MLG', and other illegible marks.

establecido en el mismo Proyecto o Protocolo de Investigación.

V.11. PERSONAS PARTICIPANTES: Serán las personas físicas, sanas o enfermas, elegidas como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.

V.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", que deberá obtener "EL INVESTIGADOR" o la persona que designe "EL INSTITUTO" para tal efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18^a Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29^a Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35^a. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41^a Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48^a Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52^a Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59^a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

V.13. RECURSOS A LAS PERSONAS PARTICIPANTES: Serán los recursos

V.12. INFORMED CONSENT OF STUDY PARTICIPANTS: An informed consent signed by "THE STUDY PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL" to be obtained by "THE INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE" for this purpose, in accordance with Official Mexican Standard NOM-004-SSA3-2012, the clinical file and the ethical principles agreed in the Helsinki Declaration of the World Medical Association with regard to the ethical principles for carrying out medical research on humans, adopted at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, amended at the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan, in October 1975; the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy, in October 1983; the 41st World Medical Assembly held in Hong Kong in September 1989; the 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996, and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland, in October 2000; the Note of Clarification added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) in Washington 2002; the Note of Clarification added by the General Assembly of the World Medical Association in Tokyo 2004; the 59th General Assembly held in Seoul, Korea, in October 2008, and the 64th General Assembly held in Fortaleza, Brazil in October 2013.

V.13. FUNDS FOR STUDY PARTICIPANTS: The funds that "THE SPONSOR" provides to cover the expenses of the "THE STUDY PARTICIPANTS" in all research projects or protocols, when necessary.

V.14. RESEARCH COMMITTEES: The committees that approve and supervise "THE PROTOCOL", in accordance with the Good Clinical Research Practices

aportados por "EL PATROCINADOR" para sufragar los gastos de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES", en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se requiera.

V.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar "EL PROTOCOLO", conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

V.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar "EL PROTOCOLO", los cuales, serán proporcionados por "EL PATROCINADOR", conforme a los límites y pautas establecidas en "EL PROTOCOLO".

V.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL: Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de "EL PROTOCOLO" y que se generen como resultado de la ejecución del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación, hasta que los mismos hayan sido publicados por "EL INSTITUTO".

V.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene "EL INVESTIGADOR" responsable para publicar los resultados de "EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" a la comunidad científica, de conformidad con lo previsto en el artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud

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

Guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH) and the clinical research provisions of the General Health Act.

V.15. DRUGS AND MATERIAL: The drugs, material and equipment required to conduct "THE PROTOCOL" that "THE SPONSOR" shall provide, in accordance with the limits and guidelines established in "THE PROTOCOL".

V.16. CONFIDENTIAL INFORMATION: All forms, reports, content and information of "THE PROTOCOL" that are produced during the conducting of "THE PROTOCOL", in accordance herewith, until the same have been published by "THE INSTITUTE".

V.17. PUBLICATION OF RESEARCH PROTOCOL RESULTS: The right of "THE INVESTIGATOR" to disseminate the results of "THE RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL" amongst the scientific community, in accordance with Article 120 of the Health Research Regulations of the Health Act.

V.18. CONACYT: The National Science and Technology Council.

V.19. BIOMEDICAL RESEARCH: That related to the studies carried out on humans that must meet generally accepted scientific principles and be based on laboratory and animal experiments and a thorough knowledge of all relevant scientific literature.



Handwritten notes and signatures on the right margin, including 'VPR', 'MLG', and a large signature.

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

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

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

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

V.23. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales de "EL INSTITUTO", cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable

V.20. HEALTH RESEARCH: Research that includes activities that contribute to the knowledge of the biological and psychological processes of humans; the knowledge of links between causes of disease, medical practice and social structure; preventing and controlling health problems; the knowledge and evaluation of the harmful effects of the environment on health; studying techniques and methods that may be recommended or used to provide health services, and producing material for health purposes.

V.21. DEPARTMENT: The Department of Health.

V.22. PROJECT LEAD: "THE INVESTIGATOR" who will manage and organize the conducting of the project until it is concluded, financed with funds from third parties, who manages to obtain the funds or who is appointed by the Director of "THE INSTITUTE".

V.23. RESEARCH PROJECT: Research based on a scientific methodology and in accordance with the protocol authorized by the Internal Research and Ethics Committee and, if applicable, the Biosafety and Animal Research Committees of "THE INSTITUTE", the purpose of which is to increase scientific knowledge of health or diseases and its likely use when providing medical care, including applied health research, basic health research, biomedical health research and health research.

V.24. RESEARCH SUPPORT: All administrative and operating tasks related to a research project.

Each party hereto recognizes the capacity with which the other appears and has the intention of being legally bound under the terms hereof, so they enter into the Collaboration Agreement

aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

V.24. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.

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

C L Á U S U L A S

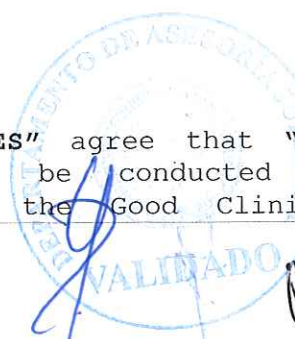
PRIMERA. OBJETO: En virtud de que "LAS PARTES" han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el cual se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo A, "EL INSTITUTO"** se compromete a llevar a cabo el desarrollo del Protocolo de investigación científica denominado **Estudio aleatorizado, comparativo, simple ciego, para comparar la respuesta al tratamiento con abatacept versus adalimumab subcutáneos, en pacientes adultos que reciben metotrexato, con artritis reumatoide seropositiva temprana que presentan alelos de riesgo HLA Clase II de "Epitope Compartido" y tienen una respuesta inadecuada al metotrexato con número de Protocolo: IM101-863 y Ref. IRE-3755-21-25-1, en materia de Inmunología y Reumatología, que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y**

in accordance with the following clauses:

C L A U S E S

ONE. PURPOSE: As "THE PARTIES" have been given the approval of the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS), attached hereto as **Exhibit A, "THE INSTITUTE"** undertakes to conduct the scientific research protocol entitled **A randomized, comparative, single-blind study to compare response to treatment with abatacept against subcutaneous adalimumab in adult patients administered with methotrexate, who have early seropositive rheumatoid arthritis who have "Shared Epitope" HLA Class II risk alleles, and whose response to methotrexate is inappropriate, Protocol Number IM101-863 and Reference Number IRE-3755-21-25-1, in the area of Immunology and Rheumatology, the purpose of which is to increase scientific knowledge and the ability to meet national health needs, by scientific and technological development in biomedical, clinical, socio-medical and epidemiological areas, as strictly established in "THE PROTOCOL" using the funds provided by "THE SPONSOR" that, under no circumstances, shall form part of the equity of "THE INSTITUTE" as "THE INSTITUTE" under shall only manage said funds, under the terms specified hereinafter.**

TWO: "THE PARTIES" agree that "THE PROTOCOL" shall be conducted in accordance with the Good Clinical



Handwritten notes and signatures on the right margin:
 VPR
 mlb
 [Signature]

epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en "EL PROTOCOLO", mediante los recursos que le proporcione "EL PATROCINADOR", los que en ningún caso formaran parte del patrimonio de "EL INSTITUTO", y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.

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

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

Cualquier modificación a "EL PROTOCOLO" que proponga alguna de "LAS PARTES", deberá ser por escrito y

Research Practices Guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH), the clinical research provisions of the General Health Act and all current legislation that governs national and international organizations that applies to "THE PROTOCOL".

"THE PARTIES" agree that "THE PROTOCOL" shall be conducted in accordance with all current applicable legislation, including laws, regulations, official Mexican standards and any other criterion or provision established by the proper Mexican authorities involved in the conducting of the study, and all relevant international regulations and guidelines, such as the Helsinki Declaration of the World Medical Association, laws and regulations that apply to adopting good clinical practices when conducting clinical studies on medicinal products for human use, the guidelines and standards on good clinical practices (for example, the rules of the International Conference on Harmonization [ICH]) and all national and international directives and regulations in this area.

Any amendment to "THE PROTOCOL" that either party proposes must be in writing, accepted by "THE PARTIES", and authorized by the committees and the COFEPRIS, when applicable; if not, amendments may not be made.

THREE. AMOUNT OF FUNDING: "THE SPONSOR" shall provide "THE INSTITUTE" the funding it needs to conduct "THE PROTOCOL", according to the amounts and terms established for the use of funding stipulated in **Exhibit C** hereto.

aceptada de conformidad por las mismas, y contar con la autorización de los respectivos Comités y de COFEPRIS, si así se requiere, en caso contrario, la modificación no será procedente.

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

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

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

Las aportaciones deberán contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:

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

Said funding shall be considered as external funding and not part of the equity of "THE INSTITUTE", so they are not taxable and, therefore, do not constitute the basis for payment of value-added tax, in accordance with Article 15, Sub-section XV, of the Value-Added Tax Act, so the Agreement shall constitute the broadest possible receipt allowed for by law for all funding that "THE SPONSOR" provides "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL".

Exhibit C hereto shall specify the sums that "THE SPONSOR" or the person it designates shall pay for the clinical study, when said payments shall be made and the person who shall receive them. Said funding shall represent the fair market value of the costs for clinical studies and not take into account the amount or value of any recommendations or business.

Funding must cover the following items as a minimum:

- 1) Indirect expenses;
- 2) Percentage of "THE INSTITUTE";
- 3) Urgent expenses;
- 4) Operating expenses;
- 5) Purchase of material and equipment (if applicable);.
- 6) Investment expenses (if applicable);
- 7) Financial assistance for research protocol staff;
- 8) Hiring staff (if applicable).

"THE PARTIES" agree that the funding that "THE SPONSOR" provides "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL" must be transferred to the following account:

Handwritten signatures and stamps on the right side of the page, including a circular stamp with the word "VALIDADO" and various initials.

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

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

Nombre de la cuenta	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN CTA CONCENTRADORA ÚNICA PROY. INV.
Banco	HSBC México S.A.
Sucursal	29 Huipulco
N° de cuenta	04064773096
Clave Bancaria estandarizada	02118004064773096 4
Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable)	BIMEMXMM

Al realizar la transferencia "EL PATROCINADOR" se compromete a:

- a) Indicar el número de Convenio o número de factura (en caso de haberla solicitado por anticipado).
- b) Enviar el comprobante por correo electrónico al investigador principal y al siguiente contacto financiero en "EL INSTITUTO": teresa.ramirez@incmnsz.mx

ACCOUNT HOLDER	THE SALVADOR ZUBIRAN NATIONAL MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION INSTITUTE, CONCENTRATING ACCOUNT FOR RESEARCH PROJECTS
Bank	HSBC Mexico S.A.
Branch	29 Huipulco
Account number	04064773096
Inter-bank transfer code	021180040647730 964
Swift code for payments received from abroad (if applicable)	BIMEMXMM

When transferring funds, "THE SPONSOR" undertakes to:

- a) Specify the number of the agreement or invoice number (if asked for in advance).
- b) Send the receipt by e-mail to the principal investigator and the financial representative of "THE INSTITUTE" at: teresa.ramirez@incmnsz.mx
- c) Specify the name, e-mail address and telephone number of the person to whom payment complement files will be sent, once payment has been received. This information must be sent to the following e-mail address: lourdes.martinez@incmnsz.mx.

FOUR. EFFECTIVE TERM: "THE INSTITUTE" and "THE SPONSOR" agree that the effective term of the Agreement shall be 7 (seven) years as from the date it is signed, and that it may be extended,

c) Indicar nombre, correo y teléfono de la persona a la que se le enviará los archivos del complemento de pago, una vez recibido el mismo. Dicha información deberá ser enviada al siguiente correo electrónico: lourdes.martinezl@incmnsz.mx.

CUARTA. VIGENCIA: "EL INSTITUTO" conviene con **"EL PATROCINADOR"** que la vigencia del Convenio será de **7 (años)** años contados a partir de la fecha de su firma, misma que podrá ser ampliada o reducida de común acuerdo entre **"LAS PARTES"**, mediante Convenio Modificatorio, siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación o terminación, con, por lo menos, (60) sesenta días naturales de anticipación.

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

SIXTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":

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

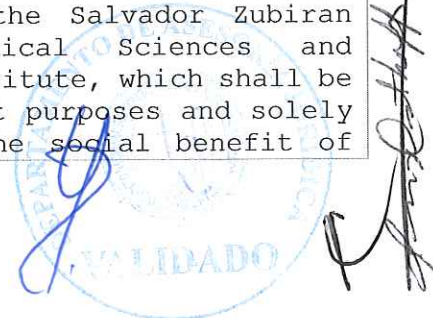
reduced or termination by the mutual agreement of **"THE PARTIES"** under an amendatory agreement, provided that either party gives the other party at least (60) sixty calendar days' notice.

FIVE. ADMINISTRATIVE AND FINANCIAL CLOSURE OF THE RESEARCH PROJECT: The project may be closed after the termination date of the Agreement in view of the latest reviews, conciliations and adjustments to be made by **"THE SPONSOR"** and **"THE INVESTIGATOR"**, so that final payments may be made to **"THE INSTITUTE"**, as agreed herein.

SIX. OBLIGATIONS OF "THE SPONSOR":

1. **"THE SPONSOR"** shall provide **"THE INSTITUTE"**, sufficient funding to conduct and conclude the research project, so that **"THE PROTOCOL"** is not suspended, according to the amounts and terms specified in Exhibit C.

a) If **"THE PROTOCOL"** is suspended because **"THE SPONSOR"** does not provide funding and the internal research committee of **"THE INSTITUTE"** considers the research project to be a priority or of major social and/or economic impact, **"THE PROTOCOL"** may continue with funding from any other of the funding sources specified in Article 39 of the National Health Institutes Act, in accordance with section 4, paragraph i) of the Guidelines for Managing Funding received from Third Parties to Finance Research Projects of the Salvador Zubiran National Medical Sciences and Nutrition Institute, which shall be for non-profit purposes and solely in view of the social benefit of



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

b). Cuando **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"** continúe su desarrollo en un Instituto Nacional de Salud, distinto al que originalmente se le designó, los recursos se transferirán al Instituto Nacional de Salud que tome el proyecto de investigación a su cargo, en los términos del artículo 41 fracción IX de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.

c). Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, **EL RESPONSABLE DEL PROYECTO** y **"EL PATROCINADOR"** de los recursos, se registrarán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México.

the **"THE PROTOCOL"**, in accordance with applicable laws and regulations, including industrial and intellectual property legislation.

b) When conducting of **"THE RESEARCH PROJECT"** continues at a National Health Institute other than that originally designated, funding shall be transferred to the National Health Institute at which the research is being conducted, in accordance with Article 41, Sub-section IX, of the National Health Institutes Act.

c) When research projects are conducted with funding from third parties, **THE PROJECT LEADER** and **"THE SPONSOR"** that provides the funding shall observe current legal provisions in Mexico regarding copyright and industrial property.

2. Any temporary funding provided for research support staff shall be paid monthly, For which, collaborators will be hired under the professional services regime, the object to be developed must be established in the respective Agreement, as well as the reports that must be presented in relation to compliance with it.

3. Acknowledging that any items that **"THE INSTITUTE"** acquires with the funding of third parties shall form part of the equity of **"THE INSTITUTE"**, an inventory of which must be duly taken and kept in accordance with applicable laws.

4. In the event In the event that at the end of **"THE PROTOCOL"** there is any remnant, it will become part of the support fund of the Assignment

2. Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán en forma mensual, para lo cual se contratarán colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales debiendo establecerse en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.
3. Reconocer que los bienes adquiridos por "EL INSTITUTO" con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio de "EL INSTITUTO", mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.
4. En el caso de que al término de "EL PROTOCOLO" exista algún remanente, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento de adscripción de "EL INVESTIGADOR", lugar donde se realizó la investigación. EL PATROCINADOR reconoce que al ser un proceso interno de EL INSTITUTO, no se requiere de su aprobación.
5. "EL PATROCINADOR" se obliga a llevar a cabo el Plan de Monitoreo de "EL PROTOCOLO" con la finalidad de verificar su cumplimiento, bajo el entendido de que dicha obligación es independiente a la de supervisión de "EL INVESTIGADOR".

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

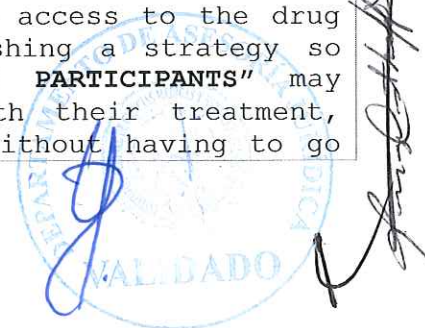
Department of "THE INVESTIGATOR", place where the investigation was carried out. THE SPONSOR acknowledges that being an internal process of THE INSTITUTE, its approval is not required.

5. "THE SPONSOR" undertakes to perform the monitoring plan of the "THE PROTOCOL" to ensure that it is being observed, on the understanding that said obligation is irrespective of the supervision on the part of "THE INVESTIGATOR".

SEVEN. EXTRAORDINARY SAFETY MEASURES WITH REGARD TO THE RESEARCH PROTOCOL:

In order to guarantee the safety of "THE STUDY PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL", "THE SPONSOR" and "THE PRINCIPAL INVESTIGATOR" undertake to observe the following additional safety measures with regard to the conducting of "THE PROTOCOL":

- a) If viable, the scheduled visits of "THE STUDY PARTICIPANTS" shall be made by the use of technology, provided that there is an informed consent for this purpose and that the technology necessary is available, thereby guaranteeing confidentiality.
- b) Postponing the enrollment of new "STUDY PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL" if their safety may be at risk.
- c) Guaranteeing access to the drug and establishing a strategy so that "STUDY PARTICIPANTS" may continue with their treatment, preferably without having to go



MRB VPR
 MRB
 MRB

de seguridad adicionales a las inherentes de "EL PROTOCOLO":

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

to "THE INSTITUTE". The drug must be handled in accordance with good clinical practices.

- d) If "STUDY PARTICIPANTS" have to undergo a desk study, all necessary measures will be taken so that they are not exposed, even if this means that these studies have to be carried out at another institute, in which case "THE SPONSOR" shall cover all relevant expenses.
 - e) If "THE STUDY PARTICIPANTS" are exposed to a risk, alterations concerning their safety must be made immediately, in accordance with the Risk Mitigation Plan and Section 10.3 of Official Mexican Standard NOM-012-SSA3-2012, which established the criteria for conducting health research on humans.
- Amendments made to documents of "THE PROTOCOL" under the aforementioned circumstances, even if already implemented, must be submitted to the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS), form code COFEPRIS-09-012.
- f) If there is any deviation while "THE PROTOCOL" is being conducted, the health authorities (COFEPRIS) must be notified and a risk mitigation plan submitted with an interim or final report on "THE PROTOCOL".
 - g) If "STUDY PARTICIPANTS" experience any adverse effect or if they need to be hospitalized

Riesgo y a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral 10.3.

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

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

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

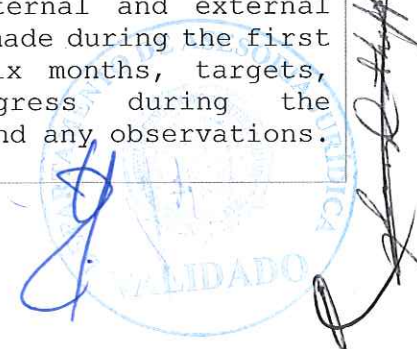
OCTAVA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: "EL INSTITUTO" se compromete a que los proyectos de investigación y actividades docentes relacionadas con "EL PROTOCOLO", financiados por "EL PATROCINADOR", se sujetaran a lo siguiente:

for any matter concerning "THE PROTOCOL", "THE SPONSOR" must guarantee that it has a medical facility available other than "THE INSTITUTE" to provide said participants medical care, as it is fully aware that the facilities of "THE INSTITUTE" are limited as it is National Center of Reference for providing health care for COVID-19 patients, in which case "THE SPONSOR" shall cover all relevant costs.

EIGHT. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE: "THE INSTITUTE" undertakes that all research projects and education activities related to "THE PROTOCOL" financed with funding from third parties shall be subject to the following requirements:

a). They must be authorized by the Director of "THE INSTITUTE", with the prior approval of Internal Research Commissions and of the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS), if applicable due to the nature of "THE PROTOCOL".

b). The Director of "THE INSTITUTE" shall submit six-monthly reports to the board of governors via the institutional folder, on how far research protocols have progressed in the time agree. These reports must state the title of the project, the center at which it is being carried out, participating investigators, the line of research, scheduled start and end date, any internal and external funding, progress made during the first and the second six months, targets, details of progress during the reporting period and any observations.



a). Deberán ser autorizados por el Director General de "EL INSTITUTO", previo dictamen favorable de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de ser aplicable por la naturaleza de "EL PROTOCOLO".

b) "EL INSTITUTO", a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, dos veces al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo de los proyectos de investigación, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del proyecto, centro de adscripción, investigadores participantes, línea de investigación, fecha programada de inicio y término, financiamiento interno y externo, avance al primero y segundo semestre, objetivos, detalles del avance en el período de informe y observaciones.

c) La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada de los proyectos de investigación de "EL INSTITUTO", a través de la carpeta de la Junta de Gobierno que reciba el funcionario de esta Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.

d). El desarrollo de los proyectos de investigación, será evaluado por el Comité Interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados a la investigación y/o por la Comisión Interna de Investigación en cualquier tiempo y el Director General de "EL INSTITUTO" informará de los resultados a la Junta de Gobierno.

e). La investigación para la salud,

c). The National Health Institutes and High-Specialty Hospitals Steering Committee shall confirm receipt of the research project submitted by "THE INSTITUTE" in the folder of the Board of Governors that it receives from the secretary of the board.

d). The conducting of research projects shall be assessed by the internal committee responsible for monitoring the use of research funds and/or by the Internal Research Committee, at any time, and the Director of "THE INSTITUTE" shall notify the board of governors accordingly.

e). Health research, including that referred to herein, shall be conducted in accordance with general guidelines and in strict accordance with the General Health Act, the Health Research Regulations of the General Health Act, official Mexican standards, in particular NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for conducting health research projects on humans, and other applicable provisions.

With regard to biomedical research, "THE INSTITUTE" shall observe the Helsinki Declaration of the World Medical Association with regard to the ethical principles to be observed when conducting medical research on humans, adopted at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, amended at the 29th World Medical Assembly in Tokyo, Japan, in October 1975; the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy, in October 1983; the 41st World Medical

incluida la del presente convenio, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales, en estricto apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas Oficiales Mexicanas, en particular, la NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, y demás disposiciones aplicables.

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.

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

Assembly held in Hong Kong in September 1989; the 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996, and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland, in October 2000; and the Note of Clarification added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) in Washington 2002; the Note of Clarification added by the General Assembly of the World Medical Association in Tokyo 2004; the 59th General Assembly held in Seoul, Korea, in October 2008, and the 64th General Assembly held in Fortaleza, Brazil in October 2013.

f). Investigators may submit research projects to the committees referred to in paragraph a) above, at any time so that they may give an opinion thereupon.

NINE. TAX: The funding that "THE SPONSOR" shall provide "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL" shall be considered as external funding and not the equity of "THE INSTITUTE", which shall only manage said funding, so said funding is not taxable, and, therefore, does not constitute the basis for payment of value-added tax, in accordance with Article 15, Sub-section XV of the Value-Added Tax Act.

Therefore, "THE PARTIES" agree that the Agreement shall constitute the broadest possible receipt allowed for by law, for all ensuing legal purposes, so that "THE SPONSOR" may prove that it has provided funding for "THE PROTOCOL".



Handwritten notes and signatures on the right margin, including 'VPR' and 'M26'.

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

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

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

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

"EL INVESTIGADOR" garantizará que todas "LAS PERSONAS PARTICIPANTES"

TEN. THE PROTOCOL: "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" that "THE PROTOCOL" under which the research shall be conducted is attached hereto as Exhibit B as part hereof.

"THE INVESTIGATOR" shall conduct the clinical study in strict accordance with "THE PROTOCOL" approved by "THE SPONSOR", the committees and the "COFEPRIS", with the informed consent form, in accordance with the extent agreed herein and the instructions of "THE SPONSOR".

"THE INVESTIGATOR" shall guarantee that all "THE STUDY PARTICIPANTS" enrolled for the clinical study are informed of all relevant aspects regarding their participation in the clinical study, as established in the ICH/GCP, and ensure that they have given their informed consent in writing on the informed consent form.

"THE PARTIES" agree that if there is any difference or contradiction between "THE PROTOCOL" and the Agreement, "THE PROTOCOL" shall take precedence with regard to all procedures or the methodology used to conduct "THE PROTOCOL", scientific matters, medical practice and safety of "THE STUDY PARTICIPANTS". The provisions of the Agreement shall take precedence in all other matters.

ELEVEN. THE INVESTIGATOR: "THE INVESTIGATOR" undertakes to conduct "THE PROTOCOL" and may receive

inscritas en el Estudio clínico sean informadas, de conformidad con lo establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el proyecto de investigación, y que hayan dado su consentimiento informado por escrito usando el Formulario de consentimiento informado.

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

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

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

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

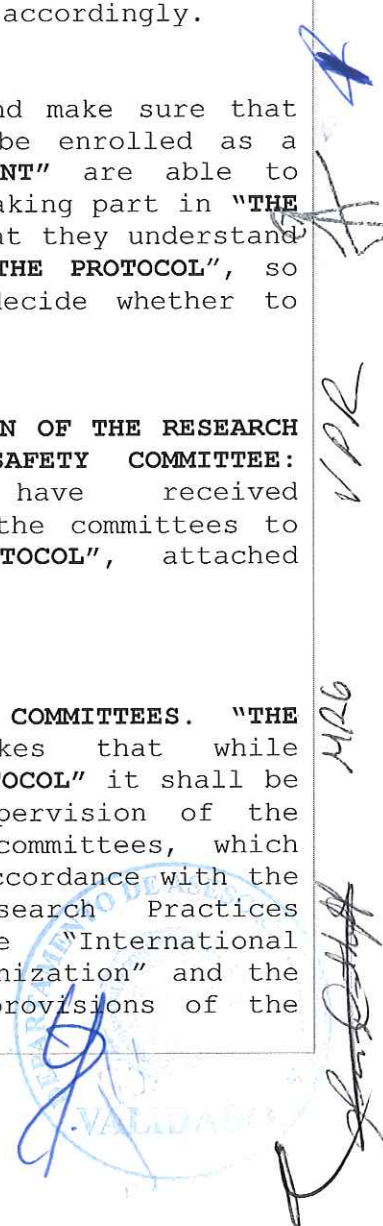
financial support in accordance with Chapter III, Section 10, Part A, Sub-section I, of the Guidelines for Managing Funding Received from Third Parties to Finance Research Projects.

"THE INVESTIGATOR" must also observe the following:

- a) "THE PRINCIPAL INVESTIGATOR" undertakes to ensure that "THE STUDY PATIENTS" are not taking part in any other research protocol when they are enrolled. If it becomes aware that "THE STUDY PATIENTS" are taking part in any other research protocol while "THE PROTOCOL" is being conducted, the "THE SPONSOR" must be informed accordingly.
- b) It must check and make sure that all persons to be enrolled as a "STUDY PARTICIPANT" are able to agree to their taking part in "THE PROTOCOL" and that they understand the extent of "THE PROTOCOL", so that they may decide whether to take part or not.

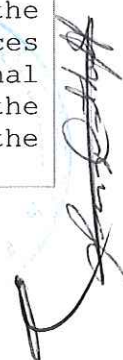
TWELVE. AUTHORIZATION OF THE RESEARCH COMMITTEE AND BIOSAFETY COMMITTEE: "THE PARTIES" have received authorization from the committees to commence "THE PROTOCOL", attached hereto as **Exhibit D**.

THIRTEEN. RESEARCH COMMITTEES. "THE INSTITUTE" undertakes that while conducting "THE PROTOCOL" it shall be subject to the supervision of the relevant research committees, which shall function in accordance with the Good Clinical Research Practices Guidelines of the "International Conference on Harmonization" and the clinical research provisions of the General Health Act.



 VPR

 MR6



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

DÉCIMA SEGUNDA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE BIOSEGURIDAD: "LAS PARTES" han obtenido las autorizaciones del o de los Comités correspondientes para iniciar "EL PROTOCOLO", autorizaciones que se adjuntan al presente como Anexo D.

DÉCIMA TERCERA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INSTITUTO" se compromete a que durante la realización de "EL PROTOCOLO", se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes, mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la "Conferencia Internacional de Armonización (ICH)" de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.

DÉCIMA CUARTA. RECLUTAMIENTO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES. Una vez que inicie la vigencia del Convenio, y todas las aprobaciones necesarias hayan sido obtenidas por los Comités de Ética, así como cualquier otra autoridad que corresponda, "EL INSTITUTO" comenzará el reclutamiento de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES", conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

DÉCIMA QUINTA. CONSENTIMIENTO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES. Antes de comenzar cualquier procedimiento

FOURTEEN. ENROLLMENT OF STUDY PARTICIPANTS. Once the Agreement comes into effect and all approvals have been received from the ethics committees or any other relevant authority, "THE INSTITUTE" shall begin to enroll "THE STUDY PARTICIPANTS", as established in "THE PROTOCOL" attached hereto.

FIFTEEN. CONSENT OF STUDY PARTICIPANTS. Before any specific procedure of "THE PROTOCOL" begins, "THE INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE" must obtain the informed consent of "THE STUDY PARTICIPANTS" in writing. This obligation also applies to those "STUDY PATIENTS" who are classified as in illegible after the scrutiny process.

"STUDY PATIENTS" shall give their informed consent as established in Official Mexican Standard NOM-012-SSA3-2012 and Official Mexican Standard NOM-004-SSA3-2012 with regard to the clinical file, and the ethical principles agreed at the 18th World Medical Association held in Helsinki, Finland, in June 1964, amended at the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan, in October 1975; the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy, in October 1983; the 41st World Medical Assembly held in Hong Kong in September 1989; the 48th General Assembly held in Somerset West, South Africa, in October 1996, and the 52nd General Assembly held in Edinburgh, Scotland, in October 2000; the Note of Clarification added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) in Washington 2002;

específico de "EL PROTOCOLO", "EL INVESTIGADOR" o la persona que designe "EL INSTITUTO", deberá obtener por escrito el consentimiento de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES". Esta obligación también se hace extensiva para aquellas "PERSONAS PARTICIPANTES" que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

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

DÉCIMA SEXTA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO", en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos derivados del cuidado médico requerido por "LAS PERSONAS PARTICIPANTES", así

the Note of Clarification added by the General Assembly of the World Medical Association in Tokyo 2004; the 59th General Assembly held in Seoul, Korea, in October 2008, and the 64th General Assembly held in Fortaleza, Brazil, in October 2013, although applying the standard that affords the highest grade of protection for "THE STUDY PARTICIPANTS".

SIXTEEN. INDEMNITY IN THE EVENT OF DAMAGE CAUSED BY THE DRUG: "THE SPONSOR" agrees with "THE INSTITUTE" to accept responsibility for the costs of any medical care that "THE STUDY PARTICIPANTS" may require, and pay "THE STUDY PATIENTS" any compensation allowed for under "THE PROTOCOL" if they are harmed by any of the drugs administered to them in accordance with "THE PROTOCOL", provided that any such damage is caused directly by the drug and/or the procedures of "THE PROTOCOL" insofar that harm has not been caused by transgressing the guidelines of "THE PROTOCOL" or failure of "THE STUDY PARTICIPANTS" to follow the instructions of investigators, and if "THE STUDY PATIENTS" have received no compensation for loss of income, loss of time or any other inconvenience.

If any damage or harm caused to "THE STUDY PARTICIPANTS" is not a direct consequence of the drug and/or procedure of the research project or protocol, all expenses incurred must be paid directly by "THE STUDY PATIENTS" of the research project or protocol.

Handwritten signatures and initials:
 VPR
 MRG
 [Signature]

como a proporcionar una compensación a los mismos incluidos en "EL PROTOCOLO", en el caso de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a "EL PROTOCOLO", siempre que el daño sea causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO", en la medida que las lesiones no hayan sido causadas por una violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO" o por no cumplir "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" con las instrucciones de los investigadores; asimismo no se aplicará compensación alguna a "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" por concepto de pérdida de ingresos económicos, pérdida de tiempo o molestias a los mismos.

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

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

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

Todo el medicamento del Estudio y material suministrado por "EL

"THE SPONSOR" shall also answer for any damage to health caused by the research project and for any damage resulting from the interruption or early suspension of treatment for causes not attributable to "THE STUDY PARTICIPANTS".

SEVENTEEN. DRUGS AND MATERIAL: "THE SPONSOR" agrees with "THE INSTITUTE" that it shall provide all drugs, material and equipment necessary for "THE PROTOCOL", under the terms established in "THE PROTOCOL".

All study drugs and material that "THE SPONSOR" provides "THE INSTITUTE" to conduct "THE PROTOCOL" may not be used for any purpose other than performing the Agreement, and research drugs, material and equipment shall only be used for the study in strict accordance with "THE PROTOCOL" and/or any instructions of "THE SPONSOR" given in writing.

"THE INSTITUTE", through "THE INVESTIGATOR", shall keep the research drug in a safe and dry place under lock and key, and "THE INVESTIGATOR" shall keep an account of the drug received by "THE SPONSOR" to be administered to "THE STUDY PARTICIPANTS", according to requirements. "THE INVESTIGATOR" shall keep accurate records and ensure that the study drug is supplied, handled, kept, distributed and used correctly, as well as any other material provided by "THE SPONSOR", including, but not limited to, the equipment, in accordance with "THE PROTOCOL".

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

"EL INSTITUTO", a través de **"EL INVESTIGADOR"**, salvaguardará y almacenará en un lugar seco, seguro y bajo resguardo el medicamento del Proyecto de Investigación y será **"EL INVESTIGADOR"**, quien llevará a cabo la contabilidad del medicamento recibido por **"EL PATROCINADOR"** para aplicarse y administrarse a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** de acuerdo a los requerimientos. **"EL INVESTIGADOR"** será quien llevará registros adecuados y asegurará el suministro, manejo, almacenamiento, distribución y uso adecuado de los Medicamentos del Estudio y de cualquier otro material proporcionado por **"EL PATROCINADOR"**, incluyendo pero no limitando a los equipos, de conformidad con **"EL PROTOCOLO"**.

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

Una vez que concluya **"EL PROTOCOLO"**, y si el fármaco proporcionado a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** tuvo resultados benéficos en su salud, **"EL PATROCINADOR"**, en calidad de uso compasivo se obliga a continuar proporcionándoselo para que su tratamiento no se vea interrumpido y su salud afectada; el tiempo que sea

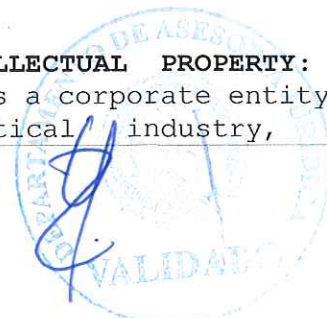
Upon termination of the Agreement or the research project, **"THE INSTITUTE"**, through **"THE INVESTIGATOR"**, shall return or dispose of any drug not used, at the request of **"THE SPONSOR"**, in which case **"THE SPONSOR"** shall cover all costs incurred.

Once **"THE PROTOCOL"** has concluded and if the drug administered to **"THE STUDY PATIENTS"** benefited their health, **"THE SPONSOR"**, on a compassionate basis, undertakes to continue providing **"THE STUDY PARTICIPANTS"** the drug so that their treatment is not interrupted and their health affected. The drug shall continue to be provided for the time established by **"THE PRINCIPAL INVESTIGATOR"**, in accordance with **"THE PROTOCOL"**.

EIGHTEEN. SAFEKEEPING AND FILING OF ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: **"THE INSTITUTE"** agrees with **"THE SPONSOR"** that it undertakes to file those documents classified by local and international legislation as essential documents and source documents, of all **"THE STUDY PARTICIPANTS"**, including clinical files, for at least 5 (fifteen) years as from when **"THE PROTOCOL"** concludes.

"THE INSTITUTE" shall not be responsible for any failure to meet the obligations established in this clause in the event of an act of God or event of force majeure.

NINETEEN. INTELLECTUAL PROPERTY: If **"THE SPONSOR"** is a corporate entity of the pharmaceutical industry, all



Handwritten notes and signatures on the right margin:
 A blue checkmark.
 A large blue ink signature.
 The vertical text "VPR".
 The vertical text "MLG".
 A large black ink signature at the bottom right.

necesario continuar con el suministro de dicho fármaco, será por el tiempo que "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" determine acorde con "EL PROTOCOLO".

DÉCIMA OCTAVA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR" que se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todas "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" de "EL PROTOCOLO", entre otros los expedientes clínicos, por un período de 15 (quince) 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.

DÉCIMA NOVENA. PROPIEDAD INTELECTUAL:

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

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

forms, reports, content and information produced as a consequence of "THE PROTOCOL" shall remain proprietary of "THE SPONSOR" and, therefore, shall not pay "THE INSTITUTE" or "THE INVESTIGATOR" any royalty thereupon.

If "THE PROTOCOL" results in any invention or enhancement, "THE SPONSOR" shall be entitled to ask for the same to be registered in its name with the proper authorities, in which case "THE INSTITUTE" shall provide all information and documents it needs to do so.

"THE INVESTIGATOR" shall provide reasonable assistance, as far as it is able to, so that "THE SPONSOR" or the person it designates may possess and use all inventions and/or discoveries made during performance of the Agreement, as established by applicable laws.

"THE PARTIES" may not use the registered name or names of either nor their logotypes or intellectual property, under any circumstances and for no purpose.

TWENTY. CONFIDENTIALITY: "THE PARTIES" agree to keep all research tasks and the information that each provides one another for performing "THE PROTOCOL" and the Agreement as strictly confidential ("the Confidential Information") during the research project and after the Agreement has terminated or expired, so said information may not be shared, used, disclosed or, in any other manner, made available to third parties and shall

Handwritten notes and signatures on the left margin, including "VPR" and "MRC".

Handwritten mark or signature on the bottom right corner.

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

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

VIGÉSIMA. CONFIDENCIALIDAD: "LAS PARTES" durante el proyecto de Investigación y después de la terminación o expiración del Convenio acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución de "EL PROTOCOLO" y del presente Convenio ("Información Confidencial"), por lo que dicha información no podrá ser compartida, usada, revelada o de otra manera puesta a disposición de terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en "EL PROTOCOLO", a menos que dicha información sea requerida por autoridad facultada para tales efectos o tenga clasificación de pública de acuerdo a la normatividad aplicable que en materia de confidencialidad y transparencia rige a "EL INSTITUTO".

Por su parte, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" utilizarán exclusivamente la información en términos de lo establecido en el presente Convenio, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 163 y 166 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial.

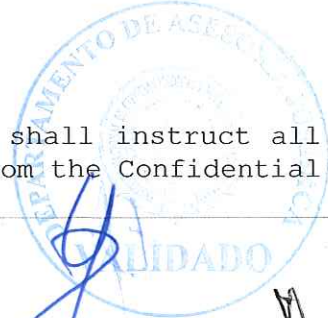
only be disclosed to the employees or persons who need to know said confidential information on account of their involvement in "THE PROTOCOL", unless said information is required by a proper authority or classified as public according to the applicable confidentiality and transparency laws that govern "THE INSTITUTE"

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall only use the information as established herein, and said information shall be considered as an industrial secret, in accordance with Articles 163 and 166 of the Federal Industrial Property Protection Act.

The confidentiality and reserve obligation of "THE INSTITUTE" shall be effective and observe the provisions of the Federal Transparency and Access to Public Information Act, the General Transparency of and Access to Public Information Act and the General Personal Data in Possession of Individuals Protection Act, and shall come into effect when the Agreement is signed and remain effective until said information becomes part of the public domain.

All information and study drugs that "THE INVESTIGATOR" receives or the results of the study shall be Confidential Information proprietary of "THE SPONSOR".

"THE INVESTIGATOR" shall instruct all those persons to whom the Confidential



Handwritten notes and signatures on the right margin, including 'VPR' and 'MRG'.

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

Toda la información y los medicamentos de estudio proporcionados a "EL INVESTIGADOR" o resultados de la realización del Estudio son Información Confidencial y son propiedad única y exclusiva de "EL PATROCINADOR".

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

Durante el desarrollo de "EL PROTOCOLO", "EL INVESTIGADOR" y el equipo de trabajo que participa en éste, pueden proporcionar datos personales a "EL PATROCINADOR", quienes se obligan a protegerlos en el ámbito de aplicación de la legislación vigente. Dichos datos personales pueden incluir nombres, información de contacto, experiencia laboral y competencias profesionales, publicaciones, currículos y antecedentes educativos e información relacionada con posibles conflictos de intereses y pagos hechos a las personas beneficiarias bajo este Acuerdo para los siguientes propósitos: (a) la conducción y del PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, (b) la verificación por parte de agencias gubernamentales o reguladoras a "EL PATROCINADOR", sus

Information is disclosed that they must meet the terms of the Agreement.

While "THE PROTOCOL" is being conducted, "THE INVESTIGATOR" and the research team may provide "THE SPONSOR" personal data, who undertake to protect said data in accordance with applicable legislation. Said personal data may include names, contact details, working experience, professional skills, publications, curricula and qualifications and any details concerning any possible conflict of interests and payments made to the persons who benefit under the Agreement for the following purposes: (a) to conduct the RESEARCH PROTOCOL; (b) so that any government or regulatory agency may verify "THE SPONSOR", their agents and affiliates; (c) to meet all legal and regulatory requirements; (d) for publication on www.clinicaltrials.gov and other websites and databases that have a similar purpose; e) to be stored on databases to facilitate selection of investigators for future research projects, and f) to meet anti-corruption legislation. The names of research staff may be processed on the research project contact database solely for purposes concerning the RESEARCH PROJECT.

TWENTY-ONE. PUBLICATION OF RESULTS:

Upon conclusion of the research project or protocol, "THE SPONSOR" shall give "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" its authorization for the results of "THE PROTOCOL" to be published and shall recognize the right of both.

Neither "THE INSTITUTE" nor "THE INVESTIGATOR" shall publish or present the results of the study to third

Handwritten notes and signatures on the left margin:
 - A blue scribble at the top.
 - A signature at the top left.
 - The initials "VPR" written vertically.
 - The initials "MRG" written vertically.
 - A signature at the bottom left.

Handwritten signature at the bottom center.

Handwritten mark at the bottom right.

agentes y afiliados, (c) el cumplimiento de los requisitos legales y reglamentarios, (d) la publicación en www.clinicaltrials.gov y sitios web y bases de datos que cumplan un propósito similar, e) almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección de investigadores para futuros ensayos clínicos, y f) cumplimiento de la legislación vigente contra la corrupción. Los nombres de los miembros del personal de investigación pueden ser procesados en la base de datos de contactos del proyecto de investigación sólo para propósitos relacionados con el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

VIGÉSIMA PRIMERA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: Al concluir el Proyecto o Protocolo de Investigación, "EL PATROCINADOR" proporcionará a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" la autorización para publicar los resultados de "EL PROTOCOLO" reconociendo el derecho de ambos.

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

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

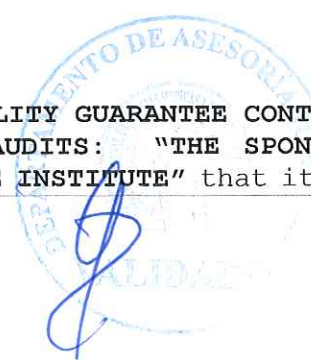
parties until any of the following requirements have been met: (a) "THE SPONSOR" publishing the results of all sites participating in the study; (b) "THE INSTITUTE" being notified by "THE SPONSOR" that publication of the results of several sites has not been planned, or (c) **eighteen (18) months** after the multi-site study has concluded at all sites.

Before publishing or presenting any study results, whether carried out on a single site or several sites, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" must first provide "THE SPONSOR" a copy of the draft publication or presentation (in either case "The Publication") and at least **thirty (30) days** before said publication is made or presented. "THE SPONSOR" may ask "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" to: (a) delete or amend any Confidential Information, or (b) delay publication or presentation for up to **(60) sixty days** so that "THE SPONSOR" may submit patent applications.

With regard to the moral rights of "THE INVESTIGATOR", all those involved in the publication shall be acknowledged, as established in Articles 19, 20 and 21 of the Federal Copyrights Act in Mexico.

"THE PARTIES" may not use the registered name or names of either nor their logotypes or intellectual property, under no circumstances or for any purpose.

TWENTY-TWO. QUALITY GUARANTEE CONTROL, ASSURANCE AND AUDITS: "THE SPONSOR" agrees with "THE INSTITUTE" that it may



VPR
MLB
Handwritten signatures and initials on the right margin.

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

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

VIGÉSIMA SEGUNDA. CONTROL, ASEGURAMIENTO Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO" que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del Proyecto o Protocolo de Investigación, por lo que "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" facilitaran el acceso a toda información resultante de "EL PROTOCOLO", incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

"EL INSTITUTO", previa notificación, proporcionará acceso razonable a las instalaciones y registros médicos que se relacionen directamente con "EL PROTOCOLO", cuando lo requiera alguna autoridad reguladora extranjera en

appoint qualified staff to control and assure the quality of the research project or protocol, so "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall provide access to all information regarding "THE PROTOCOL", including all documents that formed the basis of the original source of information, such as clinical files, images, laboratory reports, etc.

"THE INSTITUTE", shall provide reasonable access to its premises and the medical records that are directly related to "THE PROTOCOL", when so required by any foreign regulatory health authority, provided that it is receives notice accordingly, provided that "THE SPONSOR" and the persons it designates to audit, monitor or inspect regarding the research protocol give "THE INSTITUTE" at least ten (10) business days' notice of the date of the visit, unless there are duly justified exceptional circumstances.

"THE INVESTIGATOR" must notify "THE SPONSOR" within twenty-four (24) hours of receiving any audit request or enquiry from the federal government concerning the conducting of "THE PROTOCOL" subject matter hereof, as far as it is able to, and allow "THE SPONSOR" to assist "THE INSTITUTE" in answering any such request or enquiry.

"THE STUDY PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL" will be told that their data may be reviewed at any time by person designated by "THE SPONSOR" and by the proper federal and international authorities.

materia de salud, siempre que "EL PATROCINADOR" y sus designados para una auditoría y monitoreo, o inspección relacionada con el Proyecto de Investigación objeto de este convenio, notifiquen a "EL INSTITUTO" con al menos diez (10) días hábiles de anticipación a la fecha de visita, a menos que sean circunstancias excepcionales debidamente justificadas.

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

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

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

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

The anonymity of "THE STUDY PATIENTS" in "THE PROTOCOL" shall be respected in accordance with ethical standards and applicable laws.

TWENTY-THREE. PRODUCING AND TRANSMITTING CLINICAL DATA: "THE PARTIES" agree that "THE INVESTIGATOR" must record and document all information transcribed from the case report form in the clinical file, except for that information that "THE SPONSOR" specifies in writing and that is in the documentation plan of "THE PROTOCOL". Information transcribed from report forms must be sent to the data-gathering center in the time stipulated by "THE SPONSOR".

"THE INVESTIGATOR" shall do all possible to enroll the maximum number of "STUDY PARTICIPANTS" in the study, agreed with "THE SPONSOR" (the "Maximum Number of Participants") before the enrollment deadline. "THE SPONSOR" may reduce the maximum number of participants or conclude enrollment with "THE INSTITUTE", at its criterion and at any time, but to do so, you must notify "THE PARTIES" in writing at least 20 business days in advance, for example, when the global enrollment target for the Study has been reached at all study centers. "THE INVESTIGATOR" shall not enroll more "STUDY PATIENTS" in the Study than the maximum number specified in the maximum participants for "THE INSTITUTE" and "THE SPONSOR" shall not be required to make any payment for the number of "THE STUDY PATIENTS" that exceed the maximum number of participants enrolled with "THE INSTITUTE". Although not obliged to do so, "THE PARTIES" may agree in writing to amend the enrollment deadline or the maximum number of participants enrolled with "THE INSTITUTE" or "THE INVESTIGATOR".

Handwritten signatures and initials: VPR, MR6, and a large signature over a blue circular stamp that reads "VALIDADO".

"EL INVESTIGADOR" hará todo lo posible por inscribir la cantidad máxima de sujetos de Estudio acordada con "EL PATROCINADOR" (el "Máximo de inscritos") antes de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción. "EL PATROCINADOR" podrá reducir este Máximo de inscritos o finalizar la inscripción en "EL INSTITUTO", a criterio de "EL PATROCINADOR" y en cualquier momento, pero para ello, deberá notificar por escrito a "LAS PARTES" con por lo menos 20 días hábiles de anticipación, por ejemplo, cuando se complete el objetivo global de inscripción en el Estudio entre todos los centros del Estudio. "EL INVESTIGADOR" no inscribirá más "PERSONAS PARTICIPANTES" del Estudio que los que especifique el Máximo de inscritos para "EL INSTITUTO" y "EL PATROCINADOR" no estará obligado a efectuar ningún pago por "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" que excedan el Máximo de inscritos de "EL INSTITUTO". Si bien no están obligadas a hacerlo, "LAS PARTES" podrán acordar por escrito la modificación de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción o el Máximo de inscritos del "EL INSTITUTO" o "EL INVESTIGADOR".

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

VIGÉSIMA CUARTA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR", que en

If the Study requires "THE INSTITUTE" to take biological samples of "THE STUDY PARTICIPANTS" to be used for research purposes, "THE INSTITUTE" must meet all applicable laws, regulations and codes of practice and guidelines regarding the taking, storage, use, sending and disposal of human biological material when conducting the Study, with regard to any human biological material that "THE INSTITUTE" has in its possession.

TWENTY-FOUR. CORRECTION OF CLINICAL DATA: "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" that if there is any error, omission or ambiguity in any clinical data transmitted, "THE SPONSOR" shall send "THE INVESTIGATOR" a report on any data that need to be reassessed or corrected. "THE INVESTIGATOR" shall reply and act on this report within the time stipulated by "THE SPONSOR".

TWENTY-FIVE. ADVERSE EVENT REPORT: "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" must report all events that are considered as serious or non-serious adverse events, in accordance with Official Mexican Standard NOM-220-SSA1-2016, "Installation and Operation of Pharmacovigilance", the Guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH), good clinical practices and "THE PROTOCOL", throughout the conducting of the research project or protocol, without requiring the authorization of "THE SPONSOR".

Adverse events must be reported within 24 (twenty-four) hours as from when "THE INVESTIGATOR" becomes aware of them.

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

VIGÉSIMA QUINTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS: "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" deberán reportar los eventos que de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, a las Guías de la "International Conference of Harmonization (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a "EL PROTOCOLO", se consideren como eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación, sin que para tal efecto requiera autorización alguna por parte de "EL PATROCINADOR".

El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24(veinticuatro) horas después de que "EL INVESTIGADOR" haya tenido conocimiento del evento.

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

Los gastos que se generen con motivo de la atención médica que "EL INSTITUTO" brinde a "LAS PERSONAS PARTICIPANTES"

"THE INSTITUTE" shall do all reasonably possible to provide "THE STUDY PARTICIPANTS" medical care if they so require in the event of any adverse event related to the Study, which must be available whenever required. "THE INSTITUTE" has the facilities to hospitalize "THE STUDY PARTICIPANTS" if necessary.

Expenses incurred for the medical care that "THE INSTITUTE" provides "THE STUDY PATIENTS" shall be covered by "THE SPONSOR", who must do so according to Level 7 of the Recovery Cost Catalogue that governs "THE INSTITUTE", irrespective of whether it has medical insurance, as medical care shall be provided by "THE INSTITUTE" directly.

If "THE INSTITUTE" may not provide medical attention, for any reason beyond its control, an act of God or event of force majeure, "THE SPONSOR" undertakes to provide "THE STUDY PARTICIPANTS" medical care if they experience any adverse event regarding the drug, so that the hospital of its choice may provide said medical care, on the understanding that expenses incurred shall be paid by "THE SPONSOR".

TWENTY-SIX. LABOR LIABILITY: "THE INVESTIGATOR" agrees with "THE SPONSOR" that it is expressly understood, acknowledged and agreed that each party hereto is and shall be the employer of its staff that takes part in "THE PROTOCOL" and, therefore, each party is and shall be independently responsible for the association it has with its staff for

ALIDADO

MR6 VPR

[Handwritten signatures and initials]

del Estudio, serán asumidos por "EL PATROCINADOR", quien deberá cubrirlos bajo el Nivel 7 del Catálogo de Cuotas de Recuperación que rige a "EL INSTITUTO", independientemente de si cuenta con un Seguro Médico, pues la atención se está brindando directamente por "EL INSTITUTO".

En el caso que por alguna causa ajena, caso fortuito o fuerza mayor, la atención médica no pueda ser brindada por "EL INSTITUTO", "EL PATROCINADOR" se obliga a asegurarla a los sujetos de investigación que presenten efectos adversos relacionados con el fármaco, para que la Institución médica de su elección brinde dicha atención, bajo el entendido de que los gastos que con motivo de ello se generen serán cubiertos por "EL PATROCINADOR".

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

VIGÉSIMA SÉPTIMA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO": "EL PATROCINADOR" se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera

payment of salaries, benefits, dues, severance or any other contribution or obligation payable to its staff as a result of the tasks they perform in accordance herewith.

TWENTY-SEVEN. INDEMNITY FOR CLAIMS FILED FOR DAMAGE CAUSED BY THE DRUG AND/OR THE PROCEDURES OF "THE PROTOCOL": "THE SPONSOR" undertakes to hold "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" harmless for any action and/or lawsuit and/or claim that may be filed against it by any of "THE STUDY PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL", provided that damage has been caused directly by the drug and/or the procedures of "THE PROTOCOL".

"THE SPONSOR" also undertakes to answer for any damage caused as a consequence of diagnosis procedures, as specified in "THE RESEARCH PROTOCOL" and if said damage is caused by legitimately required therapeutic or diagnostic measures as a consequence of an unexpected adverse event caused by the study drug, comparative medication, the combination of substances or the diagnosis procedures agreed in "THE PROTOCOL".

"THE SPONSOR" shall also answer for any damage caused by interruption or early suspension of treatment for causes not attributable to "THE STUDY PARTICIPANTS".

interponer en su contra cualquiera de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO".

"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 "LAS PERSONAS PARTICIPANTES".

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

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

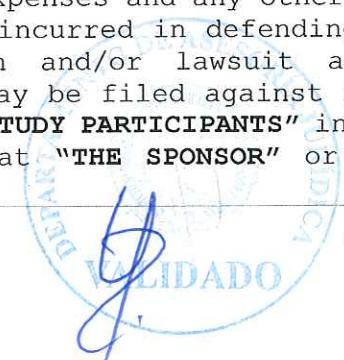
- a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de "EL

Therefore, "THE SPONSOR" undertakes to cover all legal fees, the fees of medical experts, expenses and any other cost that may be incurred for defending any legal action and/or lawsuit and/or claim that may be filed against it by any of "THE STUDY PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL" that "THE INSTITUTE" had to pay as a consequence of any such action.

Neither "THE SPONSOR" nor "THE INSTITUTE" shall be liable for any damage caused to "THE STUDY PARTICIPANTS" under any of the following circumstances:

- a) Due to the deceit, culpability, negligence and/or medical malpractice on the part of "THE INVESTIGATOR" with "THE STUDY PARTICIPANTS" of "THE PROTOCOL".
- b) If "THE INVESTIGATOR" incorrectly uses the drug during the research project.
- c) If "THE INVESTIGATOR" uses any diagnostic and/or therapeutic measures not expressly established in "THE PROTOCOL".
- d) If "THE INVESTIGATOR" transgresses the guidelines of "THE RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL".

In these cases, "THE INVESTIGATOR" shall be directly liable to "THE INSTITUTE", "THE SPONSOR", "THE STUDY PARTICIPANTS" or any THIRD PARTY, so it shall be liable for any damage and losses caused, undertaking to pay the fees of attorneys, medical experts, indemnity, expenses and any other cost that may be incurred in defending any legal action and/or lawsuit and/or claim that may be filed against it by any of "THE STUDY PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL" that "THE SPONSOR" or "THE



Handwritten notes and signatures on the right margin, including 'VPR' and 'MRG'.

INVESTIGADOR" con "LAS PERSONAS PARTICIPANTES" 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 PROTOCOLO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" por parte de "EL INVESTIGADOR".

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

VIGÉSIMA OCTAVA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" acuerdan, autorizan y facultan a "EL INSTITUTO" para que lleve un registro público de los datos de los proyectos o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de "EL PROTOCOLO", los datos de los investigadores participantes y un resumen del Proyecto o Protocolo de Investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de "EL PROTOCOLO".

INSTITUTE" has had to cover as a consequence of any such action.

TWENTY-EIGHT: RECORD OF RESEARCH PROJECTS OR PROTOCOLS: "THE PARTIES" agree and authorize "THE INSTITUTE" to keep a public record of the data of research projects or protocols that shall include the name of "THE PROTOCOL", details of investigators and a summary of the research project or protocol. This record shall not include any methodological details or results of "THE PROTOCOL".

TWENTY-NINE. INTEGRITY AND CONSTRUCTION OF THE AGREEMENT: "THE PARTIES" agree that the terms and conditions of the Agreement and the exhibits hereto constitute the entire agreement reached by "THE PARTIES" and replaces all previous or concurrent oral or written statements, declarations or agreements reached by "THE PARTIES" with regard to the subject matter hereof, and no recent or later contract or agreement may amend or expand the Agreement or be binding on "THE PARTIES", unless put in writing and signed by the duly authorized representatives of "THE PARTIES". "THE PARTIES" expressly agree that the Agreement and Exhibits A, B, C, D and E hereto constitute the sole agreement reached by "THE PARTIES" and that they have not signed any other agreement or contract of any type, nature or description, expressly or implicitly, orally or in any other manner not incorporated herein.

THIRTY. ASSIGNMENT OF RIGHTS UNDER THE AGREEMENT: Neither party may wholly or

Handwritten notes and signatures on the left margin:
 A
 MNC VPR
 [Signature]

Handwritten signature at the bottom of the page.

Handwritten mark at the bottom right of the page.

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

TRIGÉSIMA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO: Ninguna de "LAS PARTES" podrá ceder el presente Convenio, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

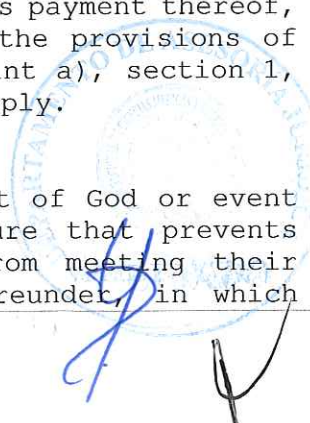
"EL PATROCINADOR" se reserva el derecho de ceder a sus Afiliadas o procurar que éstas ejecuten algunos o todos los derechos y obligaciones derivados de este Convenio, incluyendo el pago o cobro de los importes que puedan devengarse en virtud del mismo, previa notificación a la Comisión Federal para la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

partially assign the Agreement or its rights or obligations hereunder, unless it has the prior consent of the other party in writing.

"THE SPONSOR" reserves the right to assign any or all of its rights and obligations hereunder to its affiliates, or cause its affiliates to execute said rights and obligations, including payment or collection of sums that may accrue in virtue hereof, having first notified the Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS) and signing an amendatory agreement that shall establish the legal association between "THE SPONSOR" and its affiliate.

THIRTY-ONE. CAUSES FOR SUSPENSION OF "THE PROTOCOL": "THE PARTIES" agree that "THE INSTITUTE" may suspend "THE PROTOCOL" when:

- a) There is any serious risk or harm caused to the health of "THE STUDY PARTICIPANTS" in "THE PROTOCOL".
- b) "THE PROTOCOL" being conducted is ineffective or produces no benefits.
- c) "THE SPONSOR" that provides the funding suspends payment thereof, in which case the provisions of Clause Six, point a), section 1, hereof shall apply.
- d) There is an act of God or event of force majeure that prevents the parties from meeting their obligations hereunder, in which



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

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

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

Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o

case the provisions of Clause Thirty-Three shall apply.

If either of "THE PARTIES" fails to meet any of its obligations hereunder or under any applicable laws, the party affected must notify the party in breach so that it may cure its breach within a maximum of 6 (six) business days as from being notified. Notification of breach must state the facts and considerations that back the breach and the action to be taken to cure it.

If the party in breach does not explain, correct or cure its breach within the time established, then the other party may demand obligatory performance or rescission of the Agreement, without the need for a court order and simply notifying the party in breach in writing.

THIRTY-TWO. CAUSES OF TERMINATION: "THE PARTIES" agree that the Agreement may be terminated under any of the following circumstances:

- a) If "THE SPONSOR" stops providing funding, in which case the provisions of Clause Six, point a), section 1, hereof shall apply.
- b) By "THE SPONSOR" at any time, provided that it formally notifies the COFEPRIS accordingly explaining the reasons for terminating "THE PROTOCOL" early, if approval of the COFEPRIS was required to conduct "THE PROTOCOL".

rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

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

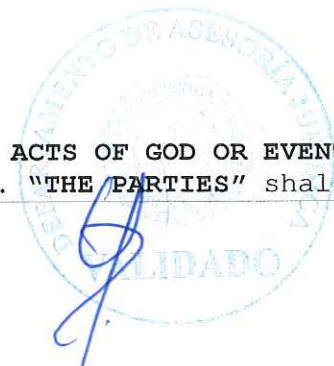
- a) Cuando "EL PATROCINADOR" de los recursos suspenda el suministro de estos, y se estará a lo previsto en el inciso a) numeral 1 de la Cláusula sexta del presente convenio.
- b) Por "EL PATROCINADOR" en cualquier momento, siempre que cuente con la notificación formal a COFEPRIS donde se expongan los motivos de terminación anticipada de "EL PROTOCOLO", si para su desarrollo haya requerido autorización por parte de esa autoridad.
- c) Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito.
- d) Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento.
- e) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a 6 (seis) meses, para lo cual, "LAS PARTES" podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido.
- f) Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.

- c) If "THE PARTIES" so agree in writing.
- d) When the effective term ends and "THE PARTIES" do not renew the Agreement in writing before it expires.
- e) In the event of an act of God or event of force majeure that prevents the Agreement being performed for more than 6 (six) months, in which case "THE PARTIES" may agree to extend the effective term of the Agreement once the event of force majeure or act of God has concluded.
- f) If the purpose of the Agreement is accomplished before expiry of the effective term.
- g) .If the budget set aside for performance of the Agreement is used up before the effective term of the Agreement expires.

Under any of the above circumstances, "THE SPONSOR" undertakes to make all payments due as per the amount established herein.

"THE SPONSOR" also undertakes to refund "THE INSTITUTE" any non-recoverable expenses incurred for the purchase of goods and hiring staff, those incurred for performing "THE PROTOCOL", etc., provided that they are reasonable, provable and are related directly to the Agreement.

THIRTY-THREE. ACTS OF GOD OR EVENTS OF FORCE MAJEURE. "THE PARTIES" shall not



Handwritten signatures and initials on the right margin, including 'VPR' and 'MRB'.

g) . Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.

En cualquiera de los supuestos anteriores, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar, conforme al importe fijado en el Convenio.

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

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

Una vez superados dichos eventos, se reanudará el cumplimiento de las obligaciones pactadas, preferentemente en los alcances pactados, en su caso los que convengan "LAS PARTES" acorde a la situación actual en el momento que se reanuden.

be liable for wholly or partially failing to meet their obligations hereunder in the event of an act of God or event of force majeure, this being understood as any occurrence in the present or the future, including natural phenomena or any event beyond the control of man, that may not be predicted or that even if predictable could not have been avoided. In this case, neither party shall be civilly liable for any damage and losses that may be caused to the other party on account to failure to perform the Agreement.

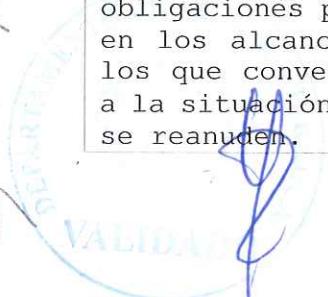
Once these events have passed, performance of obligations shall be renewed, preferably within the extent agreed or the extent that "THE PARTIES" agree according to the situation at the time they resume performance of their obligations.

THIRTY-FOUR. BRIBERY AND CORRUPTION. "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall conduct themselves in accordance with the provisions of the National Anti-Corruption Act and other applicable legal provisions.

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" declare that they shall not offer or pay nor authorize the offer or payment of any sum of money or any item of value to any public or private organization with the knowledge or intention of improperly influencing any official act or decision that may help "THE SPONSOR" or "THE INSTITUTE" or any investigator to obtain an unfair advantage, inappropriately retain business or give business to any public or private person or organization with regard to the subject matter hereof.

"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" declare that they should do all

Handwritten notes and signatures on the left margin, including "VPR", "MCG", and a large signature.



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

"EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" manifiestan que no ofrecerán o pagarán, ni autorizarán una oferta o pago de dinero o cualquier cosa de valor a cualquier otra entidad pública o privada, con el conocimiento o la intención de influir indebidamente en un acto o decisión oficial que ayude a "EL PATROCINADOR" o al "EL INSTITUTO" o cualquier Investigador en la obtención de una ventaja indebida, retención inapropiada de negocios o dirección de negocios a cualquier persona o entidad pública o privada relacionadas con su objeto.

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

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

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

Anexo B: Protocolo de Investigación.

Anexo C: Uso de los Recursos.

Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.

Anexo E: Consentimiento Informado.

possible to ensure that their staff do not conduct themselves in any manner prohibited by applicable anti-corruption laws, including bribery, corruption, compensation or any other corrupt business practice.

THIRTY-FIVE. EXHIBITS: The following exhibits are attached hereto:

Exhibit A: Approval of the Health Authorization Commission of the Federal Commission for Protection against Health Risks

Exhibit B: Research Protocol.

Exhibit C: Use of Funding.

Exhibit D: Authorization of Committees.

Exhibit E: Informed Consent.

Exhibit F: Delegation of Authority Letter.

THIRTY-SIX. ADDRESSES: All notices and correspondence that "THE PARTIES" must give with in relation to the Agreement shall be in writing and sent by registered mail with confirmation of receipt, or by any other means that ensures that the recipient receives said notices or correspondence. To this end, "THE PARTIES" state that their addresses are as follows:

The Sponsor: Avenida Insurgentes Sur Numero 1602 Piso 5, Colonia Credito Constructor, Ciudad de Mexico C.P. 03940 Alcatdia



Handwritten notes and signatures on the right margin, including 'VPR', 'MRB', and a large signature.

Anexo F: Carta de Delegación de Facultades

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

El Patrocinador: Que el patrocinador tiene su domicilio en Avenida Insurgentes Sur Número 1602 Piso 5, Colonia Crédito Constructor, Ciudad de México C.P. 03940 Alcaldía Benito Juárez, CDMX.

El Investigador: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

TRIGÉSIMA SÉPTIMA. CONFLICTO DE INTERESES. **"LAS PARTES"** manifiestan que a la fecha de firma del presente

The Institute: Benito Juárez, Mexico City.

The Avenida Vasco de Quiroga Numero 15, Colonia Belisario Domínguez Seccion XVI, Alcaldia Tlalpan, C.P. 14080, Mexico City.

Avenida Vasco de Quiroga Numero 15, Colonia Belisario Domínguez Seccion XVI, Alcaldia Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de Mexico.

THIRTY-SEVEN. CONFLICTS OF INTERESTS. **"THE PARTIES"** declare that there is no conflict of interest as of the date on which they sign the Agreement.

As far as **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** are concerned, "Conflict of Interests" is understood as government officials possibly not discharging their functions impartially and objectively, in this particular case, conducting **"THE PROTOCOL"** for personal, family or business interests.

As established in Article 37 of the General Administrative Responsibilities Act, **"THE PRINCIPAL INVESTIGATOR"** and any assistant investigators, as staff of **"THE INSTITUTE"** and conducting scientific research, perform certain functions that are connected with **"THE SPONSOR"** in order to conduct **"THE PROTOCOL"**, so they may receive any benefit established in the Guidelines for Managing the Funding of Third Parties used to Finance the Research Projects of the Salvador Zubiran National

instrumento, no existe conflicto de intereses.

Para "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR", conflicto de intereses se entiende como la posible afectación del desempeño imparcial y objetivo de las funciones de los Servidores Públicos, en este caso, el desarrollo de "EL PROTOCOLO" en razón de intereses personales, familiares o de negocios.

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

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

Leído que fue el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que

Medical Sciences and Nutrition Institute, in accordance with the regulatory provisions that govern "THE INSTITUTE" without said benefits being considered as such for the purpose of Article 52 of the aforementioned act.

THIRTY-EIGHT. JURISDICTION AND COMPETENCE: For construal and performance of the Agreement and for any matter not expressly stipulated herein, "THE PARTIES" submit themselves to the jurisdiction of the federal courts of Mexico City, waiving any other jurisdiction that may correspond to them on account of their current or future domicile.

Having read the Agreement and being fully acquainted with it, "THE PARTIES" hereto sign and ratify in triplicate in Mexico City on December 1st, 2021.

[Handwritten mark]

1126


[Handwritten signature]

VPR



intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México, el 1° de diciembre de 2021.

POR EL PATROCINADOR/FOR THE SPONSOR



C. INGRID OSTHOFF RUEDA
APODERADA LEGAL/LEGAL REPRESENTATIVE

POR EL INSTITUTO/FOR THE INSTITUTE



DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ
DIRECTOR GENERAL/GENERAL DIRECTOR

ASISTE/ATTEND



DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN/RESEARCH SERVICES



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



DRA. VIRGINIA PASCUAL RAMOS
INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN/INVESTIGATOR OF
THE RESEARCH PROJECT

REVISIÓN JURÍDICA/LEGAL REVIEW

LIC. LIZET OREA MERCADO
JEFA DEL DEPARTAMENTO ASESORÍA JURÍDICA

VO BO. ADMINISTRATIVO FINANCIERO /ADMINISTRATIVE/ FINANCIAL APPROVAL

L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V. / BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN/ THE SIGNATURES THAT PRECEDE THIS DOCUMENT CORRESPOND TO THE AGREEMENT TO CARRY OUT A PROJECT OR PROTOCOL OF SCIENTIFIC RESEARCH IN THE FIELD OF HEALTH, SIGNED BY BRISTOL-MYERS SQUIBB DE MEXICO, S. DE R.L. DE C.V. / BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY ON THE ONE HAND, AND THE SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION ON THE OTHER.

MR6



Annex A: Favorable opinion from the COFEPRIS through its Health Authorization Committee. /Anexo A: Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria.



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

2021, Año de la Independencia

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

213300410A0139/2021
Ciudad de México, México, a 11 de octubre de 2021

En respuesta a la solicitud con número de ingreso 213300410A0139, de fecha 09 de septiembre de 2021, recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), como continuación del trámite inicial ingresado el 28 de Junio de 2021, se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto, 8º, 14 y 16 párrafo primero y segundo de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 1º, 2º 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; 1º, 2º fracción VII, 3º fracciones IX, XXII y XXIII, 4º 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; 1º a 7º, 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; 1º, 2º 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, 6º, 7º fracción I, II, 8º, 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, 4º 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 aleatorizado, comparativo, simple ciego, para comparar la respuesta al tratamiento con abatacept versus adalimumab subcutáneos, en pacientes adultos que reciben metotrexato, con artritis reumatoide seropositiva temprana que presentan alelos de riesgo HLA Clase II de "Epitope Compartido" y tienen una respuesta inadecuada al metotrexato"

No. de protocolo IM101863
Patrocinador Bristol-Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V.

Centro(s) de investigación participante(s):

- 1) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No.15, Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Urgencias: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No.15, Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Investigador principal: Dra. Virginia Pascual Ramos.
Comité de Ética en Investigación (CEI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Dirección: Avenida Vasco de Quiroga No.15, Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Dictamen avalado por: Dr. Sergio Hernández Jiménez, Secretario del Comité.
Fecha: 07 de junio 2021.
Comité de Investigación (CI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Dirección: Vasco de Quiroga No.15, Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.
Dictamen avalado por: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Presidente del Comité.
Fecha: 07 de junio 2021.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

VPR

COF 017099

CAS-CAS-P-01-POI-01-F-02
REV.02
1 de 4

CAS-DEAPE

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

