

NSMM-5001

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; POR UNA SEGUNDA PARTE PPD MÉXICO S.A. DE C.V. ACTUANDO COMO AGENTE DE PPD (Pharmaceutical Product Development) INVESTIGATOR SERVICES LLC, EN ADELANTE "PPD", REPRESENTADO POR EL DR. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID EN SU CALIDAD DE APODERADO LEGAL COMO "LA CRO" Y EN REPRESENTACION DE MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. EN SU CALIDAD DE PATROCINADOR, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA DRA. DÉBORAH MARÍA MARTÍNEZ BAÑOS, EN SU CALIDAD DE RESPONSABLE DEL PROYECTO EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, CONCEPTOS Y CLÁUSULAS:

COLLABORATION AGREEMENT TO CARRY OUT A PROJECT OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL IN THE AREA OF HEALTH, HEREINAFTER "THE PROTOCOL" HELD BETWEEN PARTY OF THE FIRST PART, THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", HEREINAFTER "THE INSTITUTE", REPRESENTED HEREIN BY ITS GENERAL DIRECTOR, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; PARTY OF THE SECOND PART PPD MÉXICO S.A. DE C.V., A SUBSIDIARY ACTING AS AN AGENT OF PPD (Pharmaceutical Product Development) INVESTIGATOR SERVICES LLC, HEREINAFTER "PPD", REPRESENTED BY ITS LEGAL REPRESENTATIVE DR. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID AS "THE CRO" ON BEHALF OF MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC., WITH THE PARTICIPATION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY DRA. DÉBORAH MARÍA MARTÍNEZ BAÑOS, HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR", AS PROJECT MANAGER IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING DECLARATIONS, ITEMS AND CLAUSES:

DECLARACIONES

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

I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención

DECLARATIONS

I. THE INSTITUTE DECLARES THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:

I.1. That it is a Decentralized Public Entity of the Federal Public Administration and that it is within its powers to contribute to the operation and consolidation of the National Health System and to provide outpatient and hospital care to the population requiring care in their area of specialization and related areas at the

Approved for signature-Contract Specialist-YD 06Oct2017

Recebi 3 ejemplares David Salgado Ortiz 31-oct-2017

[Handwritten signatures and initials]

oms

hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 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.

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

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

1.2. That "THE INSTITUTE" conducts health research projects, pursuant to the provisions in Articles 3rd section IX; 96; 100 section VI of the General Health Act; Articles 3rd, 113, 114, 115, 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research, as well as in the resolutions contained in the Internal Regulation of the Inter-institutional Health Research Commission and the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of National Health Institutes, using external funds provided by the Sponsors, by means of Collaboration Agreements, whose objectives do not correspond to the activities of independent service providers because these funds or resources are not part of the Institute's assets, but they are administered to finance projects or



53C

recursos no forman parte del patrimonio del 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 del Proyecto de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo número NSMM-5001 **“UN ESTUDIO OBSERVACIONAL GLOBAL, PROSPECTIVO Y NO INTERVENCIONISTA DE PRESENTACIÓN, PAUTAS DE TRATAMIENTO Y RESULTADOS EN PACIENTES DE MIELOMA MÚLTIPLE - EL ESTUDIO INSIGHT-MM”**, en adelante **“EL PROTOCOLO”**, el cual describe su naturaleza y alcance.

I.5. Que el Doctor David Kershenobich, 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, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México, con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

I.7. Que el Instituto cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o

research protocols.

I.3. That the external funding or resources that **“THE INSTITUTE”** shall receive from **“THE SPONSOR”** to conduct the Scientific Research **“PROTOCOL”** are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Law on Value Added Tax.

I.4. That the conduct of the Research Project will be carried out in accordance with the provisions in the Protocol No. NSMM-5001 **“A GLOBAL, PROSPECTIVE, NON-INTERVENTIONAL, OBSERVATIONAL STUDY OF PRESENTATION, TREATMENT PATTERNS, AND OUTCOMES IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS - THE INSIGHT-MM STUDY”** hereinafter **“THE PROTOCOL”**, describing its nature and scope.

I.5. That Dr. David Kershenobich as General Director of **“THE INSTITUTE”** has sufficient authority to enter into this Collaboration Agreement, in accordance with the provisions of Article 19, section I of the Law on National Health Institutes, 37, 38 and 39 of the Planning Act.

I.6. That the Institute has its address at Avenida de Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, in Mexico City, with Federal Tax Number INC710101 RH7, which is identified for all legal purposes of this Collaboration Agreement.

I.7. That the Institute has the infrastructure and highly trained Investigators to carry out the Research Protocol or Project, in accordance

930

Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

1.8. Que la Dra. Deborah María Martínez Baños, es personal adscrito al Departamento de Hematología y Oncología de "EL INSTITUTO".

II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE LA CRO.

Que PPD MÉXICO S.A. DE C.V. es una CRO, una organización de investigaciones clínicas que actúa en calidad de contratista independiente en representación de Millennium Pharmaceutical, Inc. ("EL PATROCINADOR")

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 Setenta y cinco mil trescientos noventa y nueve (75, 399), de fecha 23 de Diciembre de 1998, otorgada ante la fe del Licenciado Cecilio Gómez Márquez Notario Público número 151, de la Ciudad de México, cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal bajo los siguientes datos folio 247512. Que el cambio de denominación social se acredita mediante el testimonio de la Escritura Pública No. Ochenta y nueve mil doscientos quince (89,215) de fecha 27 de noviembre de 2001 pasada ante la Fe del Lic. Cecilio Gómez Márquez titular de la Notaría Pública No. 151 del Distrito Federal.

II.2. Que el objeto social de su representada es proveer servicios de organización por contrato al ser una organización que actúa como contratista independiente en representación de industrias farmacéuticas cuya finalidad es organizarles las

with the terms set forth below.

That Dr. Deborah María Martínez Baños, is a member of the Department of Hematology and Oncology of "THE INSTITUTE".

II. THE SPONSOR, THROUGH THE CRO, DECLARES:

That PPD MÉXICO S.A. DE C.V. is a CRO, an organization of clinical research which acts as an independent contractor on behalf of Millennium Pharmaceutical, Inc., ("SPONSOR")

II.1. That its client is a corporation incorporated under the laws of Mexico, which is recorded in Deed Number seventy five thousand three hundred and ninety nine (75,399), dated December 23rd, 1998, granted before Licenciado Cecilio Gómez Márquez, Notary Public number 151, of the City of Mexico, whose first testimony was duly registered with the Public Registry of Commerce of Federal District under the following information 247512. That the change of company name is evidenced by the testimony of the Deed No. Eighty nine thousand two hundred and fifteen (89.215) dated November 27th, 2001 granted before Lic. Cecilio Gómez Márquez, Notary Public No. 151 of the Federal District.

II.2. That the purpose of its client is being an organization which acts as an independent contractor on behalf of pharmaceutical industries organizing them the clinical researches by finding hospitals and a central laboratory where it can sustain these research



omb

investigaciones clínicas de su interés mediante la búsqueda de hospitales y un laboratorio central donde pueda sustentarse estos proyectos de investigación, el cual tiene constancia en la escritura indicada, descrita en el inciso anterior.

II.3. Que cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública, descrita en el inciso II.1, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

II.4. Que el 09 de Junio de 2016, formalizó un contrato con **MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, quien conforme a la autorización de conducción de protocolo número NSMM-5001 de fecha 28 de Marzo de 2017, expedida por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, tiene calidad de PATROCINADOR. con el objeto de que "PPD" fungiera como "CRO" y se encargará de monitorear y administrar todo lo relativo al desarrollo de dicho protocolo materia del presente convenio, documento que se adjunta al presente como **Anexo D.**

Y "EL PATROCINADOR" será responsable de las obligaciones y derechos que el proyecto o protocolo le impone, así como de las obligaciones que a él le correspondan conforme al presente Convenio.

II.5. Que su representada tiene interés en celebrar con "EL INSTITUTO" el presente Convenio de Concertación para encomendarle la realización de "EL PROTOCOLO" conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

II.6. Que el domicilio de su representada se encuentra ubicado en Av. Insurgentes Sur 730, piso 7, Col. del Valle Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, México C.P. 03100

projects, which is confirmed by the above-mentioned deed, described in the preceding paragraph.

II.3. That it has sufficient power to enter into this Collaboration Agreement, which are recorded in the deed described in subsection II.1 and these responsibilities have not been revoked, limited or restricted, as recorded in public deed, described in paragraph a).

II.4. That on 09th June, 2016 formalized an Agreement with **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, who, pursuant to the authorization to conduct protocol number NSMM-5001 dated March 28, 2017, issued by the Federal Commission for Protection against Sanitary Risks, is THE SPONSOR, with the aim of "PPD" serving as "CRO" and being in charge of monitoring and administering everything related to the development of the Protocol subject matter of this Agreement, attached hereto as Annex D.

And "THE SPONSOR" will be responsible for the obligations and rights that the project or protocol imposes, as well as the obligations that correspond to him according to this Agreement.

II.5. That its client is interested in entering into this Collaboration Agreement with "THE INSTITUTE" to entrust it with the conduct of "THE PROTOCOL" in accordance with the corresponding project, in accordance with the terms set forth below.

II.6. That the address of its client is at Av. Insurgentes Sur 730, piso 7, Col. Del Valle Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México C.P. 03100 and its Federal Tax



Oms

y su Registro Federal de Contribuyentes es PME990104EV, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

II.7. 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.

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 Cirujano, en la especialidad de Hematología y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

IV. DECLARAN "AMBAS 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.

IV.2. Que el proyecto de investigación objeto de este convenio es un Estudio Observacional no intervencionista, por lo que no implica aplicación de medicamentos ni intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los

Number is PME990104EV, which is indicated for the legal purposes of the Collaboration Agreement.

II.7. That its client is fully aware that the funds or resources that he/she will contribute to "THE INSTITUTE" for carrying out the Project or Research Protocol are not taxable and therefore are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Law on Value Added Tax.

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

III.1. That he/she is an individual with the knowledge, abilities and skills to enter into this Collaboration Agreement.

III.2. That he/she currently practices the profession of Surgeon, specializing in Endocrinology, and that he has the knowledge necessary to carry out the Project or Research Protocol, in accordance with the terms listed below.

IV. "BOTH PARTIES" HEREBY DECLARE THE FOLLOWING:

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

IV.2. That the Research Project that is the subject of this Agreement is a non-interventional, observational study, so that it does not imply the application of medications or intentional intervention or modification in the physiological, psychological and social

Orb



sujetos de investigación; y que los sujetos participantes en el proyecto únicamente tomarán los medicamentos prescritos por su médico tratante para su padecimiento.

IV.3. No se someterá a los pacientes participantes en el Proyecto de Investigación a procedimientos diagnósticos o de control adicionales requeridos por el Protocolo y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

IV.4. Todos los Eventos Adversos Serios ("EAS"), Eventos Adversos ("EA") no serios y todas las segundas neoplasias primarias nuevas deben registrarse conforme al Protocolo, por Centro y/o Investigador en la página apropiada de la FRC. Los EAS y EA y las segundas neoplasias primarias nuevas se reportarán, conforme al Protocolo, por OIC mediante alerta enviada por correo electrónico al Departamento de Farmacovigilancia de Millennium o a su representante designado en el curso de las veinticuatro (24) horas siguientes a su registro en la base de datos clínica. El Departamento de Farmacovigilancia de Millennium o su representante designado pueden ponerse en contacto con el Centro y/o con el Investigador con fines de seguimiento, y el Centro y/o el Investigador aceptan cooperar con dicho seguimiento. Además, el Centro y/o el Investigador deberán reportar los EAS y los EA en conformidad con las normas y regulaciones locales que sean aplicables.

V. DEFINICIONES:

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 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción IX, 96, 100 fracción V1 de la Ley General de Salud;

variables of the research subjects; And that the subjects participating in the Research Project will only take the medications prescribed by their treating doctor for their condition.

IV.3. No additional diagnostic or monitoring procedures are required by the PROTOCOL nor shall be applied to the patients participating in the Research Project and epidemiological methods shall be used for the analysis of collected data.

IV.4. All Serious Adverse Events ("SAEs"), non-serious Adverse Events ("AEs") and all new second primary malignancies must be recorded, as provided for in the Protocol, by Site and/or Investigator on the appropriate page in the eCRF. SAEs, AEs and all new second primary malignancies will be reported, as provided for in the Protocol, by CRO via email alert to Millennium Department of Pharmacovigilance or designee within twenty-four (24) hours after entry into the clinical database. The Millennium Department of Pharmacovigilance or designee may contact the Site and/or Investigator for any follow-up and the Site and/or Investigator agrees to cooperate with any such follow-up. In addition, the Site and/or Investigator are required to report SAEs and AEs in accordance with the applicable local statutory and regulatory requirements.

V. DEFINITIONS:

V.1. COLLABORATION AGREEMENT: Means the instrument signed between "THE INSTITUTE" and "THE SPONSOR," in accordance with the powers vested in them by Articles 9th of the Organic Law on Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3rd section IX, 96, 100 section V1 of the General Health Act; 3rd ; 113; 114;

Oms

3º; 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 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 7º fracción I; 9º 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 3º 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 Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 18, 19, 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.

115; 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research and with the powers vested in “**THE INSTITUTE**” by Articles 1st and 9th of the Organic Law on Federal Public Administration; 5th; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1st; 2nd sections III, IV; V, VI, VII and IX; 7th section I; 9th section V; 37; 38; 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 and 45 of the Law on National Health Institutes; Articles 3rd sections I, II, XIV and 34 section I of the Organic Law of the Institute and the provisions contained in the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of the National Health Institutes.

V.2. INSTITUTE: Means the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

V.3. GUIDELINES: The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources intended for Financing Research Projects at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, valid from November 25, 2010.

V.4. COFEPRIS [Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk)] **OPINION:** The previous opinion issued by the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios of the Department of Health (**COFEPRIS**) at the beginning of the validity of the Agreement, through its Comisión de Autorización Sanitaria [Health Authorization Commission], based on Articles 14 sections VI; VII; VIII; 18, 19, 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research.



V.5. 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 del "EL PROTOCOLO".

V.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará "PPD" en representación de "EL PATROCINADOR" al "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 IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

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

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 establecido en el mismo Protocolo de Investigación.

V.5. PROTOCOL: Document specifying the background and objectives of the study or research to be conducted, clearly describing the methodology to be used.

V.6. SPONSOR: Means an individual or a public or private company, national or international, with which this Collaboration Agreement is signed to provide "THE INSTITUTE" with the resources to conduct "THE PROTOCOL".

V.7. RESOURCES: Mean the contributions that "PPD" on behalf of "THE SPONSOR" will give to "THE INSTITUTE" to carry out "THE PROTOCOL"; they are considered external funds and not assets of "THE INSTITUTE"; they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Law on Value Added Tax.

V.8. "THE INVESTIGATOR": Means the professional who will be in charge of carrying out and supervising "THE PROTOCOL" at the INSTITUTE.

V.9. INSTITUTE'S STAFF: Means medical and clinical support staff that "THE INSTITUTE" will assign to carry out "THE PROTOCOL".

V.10. FACILITIES: Means the place where "THE PROTOCOL" is carried out or executed, including, if necessary, the facilities, equipment and supplies, in compliance with what is established in the Protocol.

oms

V.11. PARTICIPANTE: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.

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

V.13. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES: Serán los recursos aportados por “**EL PATROCINADOR**” para sufragar los gastos de los Participantes, en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se

V.11. PARTICIPANT: Means a healthy or sick individual, selected as a research subject in the Research Project or Protocol, in accordance with the screening criteria set forth in the Protocol or Research Project.

V.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPANTS: THE INVESTIGATOR or the person designated by “**THE INSTITUTE**” will obtain the written consent from the participants in “**THE PROTOCOL**” for that purpose, in accordance with the provisions of Official Mexican Regulation NOM-004-SSA3-2012, the Medical Record and the Ethical Principles agreed at Helsinki Declaration of the World Medical Assembly regarding the Ethical Principles for medical investigation on Human Beings, agreed upon at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975 and the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, as well as the 41st World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48th General Assembly Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52nd General Assembly in Edinburgh, Scotland, held in October 2000. Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) Washington, 2002; Classification Note added by the General Assembly AAM, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

V.13. PARTICIPANT RESOURCES: Means the resources provided by “**THE SPONSOR**” to cover the costs of the Participants in each Research Project or Protocol, when required.



requiera.

V.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar “**EL PROTOCOLO**”, conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Harmonization (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. 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.16. 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.

V.17. CONACYT: Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

V.18. INSTITUTO: Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

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

V.14. RESEARCH COMMITTEES: Means those in charge of approving and supervising “**THE PROTOCOL**”, in accordance with the Guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH), of Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act on the subject of Health Research.

V.15. CONFIDENTIAL INFORMATION: Means all forms, reports, contents and information of “**THE PROTOCOL**” that are generated as a result of conducting the protocol, in accordance with this Collaboration Agreement, until they have been published by the “**THE INSTITUTE.**”

V.16. PUBLICATION OF RESULTS OF RESEARCH PROTOCOL: It will be the right of “**THE INVESTIGATOR**” to publish the results of “**THE RESEARCH PROTOCOL**” to the scientific community.

V.17. CONACYT: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología [National Science and Technology Council].

V.18. INSTITUTE: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

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

V.20. HEALTH RESEARCH: Includes the development of actions that contribute to the knowledge of the biological and psychological



ans

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 recomiendan 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 del Instituto, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

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

processes in humans; knowledge of the links between the causes of disease, medical practice and social structure; prevention and control of health problems; knowledge and assessment of the harmful effects of the environment on health; the study of the techniques and methods that are recommended or employed for the provision of health services, and the production of health supplies

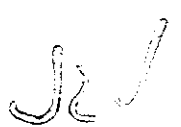
V.21. MINISTRY: The Ministry of Health.

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

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

V.24. RESEARCH SUPPORT: All administrative and operational activities related to a research project.

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



500

Convenio de Concertación, de conformidad con las siguientes:

CLÁUSULAS

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 PROTOCOLO”**, de investigación en materia de salud, número **NSM-5001**, denominado **“UN ESTUDIO OBSERVACIONAL GLOBAL, PROSPECTIVO Y NO INTERVENCIONISTA DE PRESENTACIÓN, PAUTAS DE TRATAMIENTO Y RESULTADOS EN PACIENTES DE MIELOMA MÚLTIPLE - EL ESTUDIO INSIGHT-MM”**, el cual tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en el Protocolo, mediante los recursos que le proporcione **“EL PATROCINADOR”**, los que en ningún caso formaran parte del patrimonio del 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 Harmonization (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”**.

CLAUSES

ONE. PURPOSE: By virtue whereof **“THE PARTIES”** have obtained prior opinion from the Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (**COFEPRIS**), in which, attached to this Collaboration Agreement as **Annex A**, **“THE INSTITUTE”** undertakes to carry out the research of **“THE PROTOCOL” No. NSMM-5001 “A GLOBAL, PROSPECTIVE, NON-INTERVENTIONAL, OBSERVATIONAL STUDY OF PRESENTATION, TREATMENT PATTERNS, AND OUTCOMES IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS - THE INSIGHT-MM STUDY”** whose objective is to contribute to the advancement of scientific knowledge, as well as to satisfy the healthcare needs of the country, through scientific and technological development in biomedical, clinical, sociomedical and epidemiological areas, in strict compliance with the provisions of the Protocol, using the resources provided by **“THE SPONSOR”**, which under no circumstances shall be part of the Institute’s assets and will solely be administered by the Institute for the agreed upon purpose, in accordance with the terms specified below.

TWO: **“THE PARTIES”** agree that **“THE PROTOCOL”** will be carried out in accordance with the Guidelines of Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonization (ICH) and the provisions of the General Health Act on the subject of Clinical Research and all current laws on National and International Entities that may apply to **“THE PROTOCOL”**.

Omb

Cualquier modificación a **“EL PROTOCOLO”** que proponga alguna de **“LAS PARTES”**, deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas, y contar, si la modificación de dicho protocolo así lo requiere, con la autorización de los Comités respectivos y de COFEPRIS, en caso contrario, la modificación no será procedente.

En caso de modificación, por el **“EL PATROCINADOR”** deberá intervenir un miembro designado y autorizado por su Director Médico para intervenir en estos efectos.

TERCERA. MONTO DE LA APORTACIÓN: **“EL PATROCINADOR”** por medio de **“LA CRO”** 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 del 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 especificará los montos que el Patrocinador o la persona que ésta designe pagarán por el Estudio clínico, el momento de tales pagos y el destinatario. Dichos montos representarán el valor justo de mercado de los costos cubiertos asociados con el Estudio

Any modification to **“THE PROTOCOL”** proposed by any of **“THE PARTIES”** shall be written and accepted in conformity with them, and count, if the modification of said protocol requires, with the authorization of the corresponding Committees or the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks (COFEPRIS), otherwise the amendment will not be applicable.

In case of modification, **“THE SPONSOR”** must intervene a member designated and authorized by its Medical Director to intervene in these effects.

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

These resources are considered external funds and not the Institute’s Assets, are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Law on Value Added Tax; therefore, this Collaboration Agreement will serve as the most ample receipt allowed by law, corresponding to all resources that **“THE SPONSOR”** provides to **“THE INSTITUTE”** to carry out **“THE PROTOCOL”**.

The Annex C will specify the amounts to be paid by PPD for the Clinical Trial, the timing of such payments, and the payee. Such amounts will represent the fair market value of the covered costs associated with the conduct of the Clinical Trial, and will not take into account

000

clínico y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.

“PPD” en representación de “EL PATROCINADOR”, pagará a “EL INSTITUTO” por los Servicios de conformidad con el Presupuesto siempre que, no obstante, dichos Servicios hayan sido debidamente prestados de conformidad con lo establecido en el Protocolo y en el presente Acuerdo. No se remunerará a “EL INSTITUTO” por ningún sujeto del Estudio que se haya inscrito sin un formulario de consentimiento informado debidamente firmado, de conformidad con lo establecido y que no cumplan con los criterios de inclusión/exclusión. Sin perjuicio de cualquier otra disposición en contrario que se incluya en el presente, todos los pagos se efectuarán al destinatario y a la dirección indicada en el Formulario W-8 BEN o en otro formulario aplicable que se proporcione a “PPD”.

“PPD” no tendrá ninguna obligación de pago en forma directa al Investigador principal. Los pagos dependerán de los informes y de otro tipo de información que se presente a “PPD” de manera puntual y satisfactoria. El pago de los casos parcialmente completados, es decir, los retiros tempranos, se realizarán en forma prorrateada por los Servicios prestados de acuerdo con el Presupuesto. No se adeudará ni se abonará pago alguno por los Servicios prestados que sean considerados violaciones o alejamientos del Protocolo o del presente Acuerdo.

Los pagos que se adeuden en virtud del presente Acuerdo son pagos transferidos del Patrocinador. “PPD” efectuará el pago de conformidad con los términos establecidos en el presente después de recibir los fondos del Patrocinador.

CUARTA. VIGENCIA: “EL INSTITUTO” conviene con “EL PATROCINADOR” que la vigencia del Convenio será de **5 años (cinco**

the volume or value of any referrals or business.

“PPD” on behalf of “THE SPONSOR” Sponsor shall pay “THE INSTITUTE” for the Services in accordance with the Budget; provided, however, that the Services have been properly performed in accordance with the Protocol and this Collaboration Agreement. “THE INSTITUTE” will not be compensated for any Study subjects who were enrolled without a properly executed informed consent form in accordance and who do not meet the inclusion/exclusion criteria. Notwithstanding anything to the contrary contained herein, all payments shall be made to the payee and at the address indicated on the W-8 BEN form or other applicable form provided to PPD, which form shall be submitted to PPD upon execution hereof.

“PPD” shall have no payment obligations directly to “THE INVESTIGATOR”. Payments are dependent upon the reports and other information being submitted to “PPD” in a timely and satisfactory manner. Payment for partially completed cases, i.e., early withdrawals, shall be made on a pro-rata basis for services performed according to the Budget. No payment will be due or paid for Services performed that are deemed violations of or deviations from the Protocol or this Collaboration Agreement.

Payments due under this Collaboration Agreement are pass-through payments from Sponsor. “PPD” shall make payment in accordance with the terms hereof upon its receipt of funds from Sponsor.

FOUR. TERM: “THE INSTITUTE” agrees with “THE SPONSOR” that the term of the

Omb

años), misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre **“LAS PARTES”**, mediante Convenio Modificatorio, siempre y cuando **“EL INSTITUTO”** le notifique por escrito a **“EL PATROCINADOR”** la necesidad de su ampliación, con 60 días naturales de anticipación.

QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE “EL PATROCINADOR”:

1. **“EL PATROCINADOR”** a través de **“PPD”** aportará a **“EL INSTITUTO”**, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que **“EL PROTOCOLO”** no se suspenda.
 - a). En el supuesto de que se suspenda **“EL PROTOCOLO”** porque **“EL PATROCINADOR”** de los recursos no los suministre y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación del 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.
 - 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.

Collaboration Agreement shall be of five years (5) and may be extended by mutual agreement of **“THE PARTIES”**, by an Amending Agreement, provided that **“THE INSTITUTE”** notifies **“THE SPONSOR”** in writing of the need to extend the Collaboration Agreement, with 60 calendar days in advance.

FIVE. OBLIGATIONS OF “THE SPONSOR”:

1. In accordance with the agreed upon amounts and time periods, **“THE SPONSOR”** through **“PPD”** shall provide **“THE INSTITUTE”** with the resources in sufficient quantity to carry out and complete the corresponding research project so that the **“THE PROTOCOL”** is not suspended.
 - a). In the event that **“THE PROTOCOL”** is suspended because **“THE SPONSOR”** does not provide sufficient resources and the research project is considered a priority or of high social and/or economic impact by the Institute’s Internal Research Commission, it may continue to be financed by any of the other sources of funding specified in Article 39 of the Law on National Health Institutes.
 - b). When the conduct of **“THE RESEARCH PROJECT”** is continued at a National Health Institute other than that originally designated, the resources will be transferred to the National Health Institute that takes over responsibility of the research project under the terms of Article 41 section IX of the Law on National Health Institutes.

DMS



c). Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, "EL INVESTIGADOR" 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.

2). Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación y en caso de que se requiera, está contemplado dentro del presupuesto que se detalla en el **Anexo C**, el cual se pagará a "EL INSTITUTO" en forma mensual, mediante cheque o transferencia electrónica por horas efectivas empleadas en el proyecto, para lo cual se contratarán colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales por honorarios asimilados a salarios en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo. Sin perjuicio de lo dispuesto en este documento, no se pagará al INSTITUTO ninguna suma superior o adicional a los fondos establecidos en el presupuesto detallado en el Anexo C

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 Hematología y Oncología, lugar donde se realizó la investigación.

c). When research projects financed with third-party resources are carried out, "THE INVESTIGATOR" and "THE SPONSOR" providing the resources shall be governed by the provisions of the current regulations and legal resolutions on the subject of copyright and industrial property in force in Mexico.

2) If economic support for temporary research support staff in order to conduct the PROTOCOL is required, funding for such temporary research support staff is accounted for within the budget detailed in **Annex C**, which will be paid to "THE INSTITUTE" on a monthly basis, by check or transfer for which employees will be contracted under the professional services regime for fees similar to salaries in the respective agreement, the object to be performed, as well as the reports that must be presented in relation to the fulfillment of the agreement. Notwithstanding anything herein to the contrary, no amounts in excess of or in addition to the funding set forth in the budget detailed in Annex C shall be paid to THE INSTITUTE.

3). Recognize that property acquired by "THE INSTITUTE" with third-party resources shall form part of the heritage of "THE INSTITUTE", which shall be properly inventoried and protected in accordance with current regulations.

4). In the event that at the termination of "THE PROTOCOL", there is a remnant, it will become part of the fund to support the Hematology and Oncology Department where the research was conducted.

005



SEXTA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: “EL INSTITUTO” se compromete a que los proyectos de investigación y actividades docentes relacionadas con “EL PROTOCOLO”, financiados con recursos de terceros, se sujetaran a lo siguiente:

a). Deberán ser autorizados por el Director General de “EL INSTITUTO”, previos dictámenes favorables de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan.

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 del 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

SIX. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE: “THE INSTITUTE” undertakes to ensure that the research projects and teaching activities related to “THE PROTOCOL”, financed by third-party resources, comply with the following:

a). They must be authorized by the General Director of “THE INSTITUTE”, with prior favorable opinions from the relevant Internal Research Commissions.

b). “THE INSTITUTE”, through its General Director, shall report the progress in the conduct of research projects during the agreed upon time to the Governing Body, once a year, via the institutional file. The report should include the title of the project, affiliated site, participating investigators, line of research, scheduled start and end dates, internal and external financing, progress in the first and second semesters, the objectives, details on the progress during the reporting period and observations.

c). The Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad [Coordinating Commission for National Health Institutes and Highly Specialized Hospitals], will be notified of the Institute’s research projects through the Governing Body’s file received by the officer of this Office, as its Secretary.

d). The conduct of research projects will be evaluated by the Internal Committee in charge of monitoring the use of resources intended for research and/or by the Internal Research Committee at any time and the General

Oms

<p>Interna de Investigación en cualquier tiempo y el Director General de “EL INSTITUTO” informará de los resultados a la Junta de Gobierno.</p> <p>e). La investigación para la salud, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales siguientes:</p> <p>Se deberá realizar 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 y demás disposiciones aplicables.</p> <p>En materia de investigación biomédica, “EL INSTITUTO” se sujetará a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuanto a los Principios éticos para las investigación médica en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Tokio Japón en octubre de 1975. La 35ª. Asamblea Médica Mundial, celebrada en Venecia Italia, en octubre de 1983. La 41ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989. La 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West, Sudáfrica, en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General, celebrada en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de Clasificación agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington de 2002; Nota de Clasificación Agregada por la Asamblea General AAM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.</p> <p>f). Los investigadores podrán presentar los proyectos de investigación ante las Comisiones descritas en el inciso a) del presente numeral en cualquier tiempo, para</p>	<p>Director of “THE INSTITUTE” will report the results to the Governing Body.</p> <p>e). Health research will be carried out in accordance with the following general guidelines:</p> <p>The research should be carried out in strict accordance with the General Health Act, the Regulations of the General Act on the subject of Health Research, and Official Mexican Regulations and other applicable provisions.</p> <p>In the subject of biomedical research, to that effect, the “THE INSTITUTE” will be subject to the Ethical Principles agreed upon at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975, and the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, as well as the 41st World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48th General Assembly Somerset West, held in South Africa in October 1996, and the 52nd General Assembly in Edinburgh, Scotland, held in October 2000; in any case, the regulation that provides the Participant with the highest degree of protection shall apply. Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) Washington, 2002; Classification Note added by the General Assembly AAM, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.</p> <p>f). Investigators can submit research projects to the Committees described in subparagraph a) of this paragraph at any time, for purposes that yield the respective opinion.</p>
---	--



omb

efectos de que rindan el dictamen respectivo.

SÉPTIMA. IMPUESTOS: Los Recursos que “**EL PATROCINADOR**” a través de “**PPD**” entregará a “**EL INSTITUTO**” para llevar a cabo “**EL PROTOCOLO**”, se consideran fondos externos y no del Patrimonio del 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.

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

“**EL INSTITUTO**” y “**EL INVESTIGADOR**” llevarán a cabo cada Estudio clínico estrictamente de acuerdo con el Protocolo aprobado por “**EL PATROCINADOR**”, “**PPD**” y el Comité de Ética, y con el Formulario de consentimiento informado que corresponda, así como con el presente Convenio y las instrucciones de “**PPD**”). “**EL INSTITUTO**” y/o “**EL INVESTIGADOR**” garantizarán que todos los sujetos inscritos en el Estudio clínico sean informados, de conformidad con lo

SEVEN. TAXES: The resources that “**THE SPONSOR**” will give through “**PPD**” to “**THE INSTITUTE**” to carry out “**THE PROTOCOL**” shall be considered external funds and not assets of the Institute, which will only administer them, so they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section IV of the Law on Value Added Tax.

Therefore, “**THE PARTIES**” agree that, so that “**THE SPONSOR**” may credit the contribution of the Resources to “**THE PROTOCOL**”, this Collaboration Agreement will serve as the most ample receipt allowed by law for all necessary legal purposes.

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

“**THE INSTITUTE**” and “**THE INVESTIGATOR**” will conduct each Clinical Trial strictly according to “**THE SPONSOR**”, “**PPD**” and The Ethics Committee approved protocol and the applicable consent of the participants, this Collaboration Agreement and **PPD’s** instructions. “**THE INSTITUTE**” and/or “**THE INVESTIGATOR**” will ensure that The Participants enrolled in the Clinical Trial will be informed in accordance with the ICH/GCP of all relevant aspects of participation in the

Ons



establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el Estudio clínico, 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, prevalecerá lo acordado en el Convenio.

NOVENA. 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.

“EL INVESTIGADOR PRINCIPAL” se encargará de coordinar todas las actividades administrativas relativas a **“EL PROTOCOLO”**, así como de informar a **“PPD”** y a **“EL PATROCINADOR”**, y de responder a las peticiones de estos en lo que atañe al Estudio Observacional y a la realización del mismo en **“EL INSTITUTO”**.

DÉCIMA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: **“LAS PARTES”** han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar **“EL PROTOCOLO”**, autorización que se adjunta al presente como **Anexo D**.

DÉCIMA PRIMERA. 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 Harmonization (ICH)” de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley

Clinical Trial, and have given their written informed consent using the Informed Consent Form.

“THE PARTIES” agree that in the event of a difference or conflict between the Protocol and this Collaboration Agreement, the provisions of the Collaboration Agreement shall prevail.

NINE. THE INVESTIGATOR: **“THE INVESTIGATOR”** is obligated to carry out **“THE PROTOCOL”** and may receive economic support in accordance with Chapter III, Article 10, Article A, Section I of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects.

“THE INVESTIGATOR” will be in charge of coordinating all the administrative activities related to **“THE PROTOCOL”**, as well as informing **“PPD”** and **“THE SPONSOR”**, and to respond to the requests of these with respect to the Observational Study and its realization in **“THE INSTITUTE”**.

TEN. AUTHORIZATION OF THE RESEARCH COMMITTEES: **“THE PARTIES”** have obtained authorization from the corresponding Committees to begin **“THE PROTOCOL”**, authorization which is attached to this Collaboration Agreement as **Annex D**.

ELEVEN. RESEARCH COMMITTEES. **“THE INSTITUTE”** agrees that during the conduct of **“THE PROTOCOL”**, it will be subject to monitoring by the relevant Research Committees, which will act in accordance with the Guidelines of the “International Conference on Harmonization (ICH)” of Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act on the subject of Clinical Research.

Omb

General de Salud en materia de Investigación clínica.

DÉCIMA SEGUNDA. RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES. Una vez que inicie la vigencia del Convenio, "EL INSTITUTO" comenzará el reclutamiento de los Participantes, conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

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 los Participantes, conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

DÉCIMA TERCERA. CONSENTIMIENTO DE LOS INVESTIGADORES. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico del Protocolo, el Investigador o la persona que designe "EL INSTITUTO", deberá obtener por escrito el consentimiento de "EL PARTICIPANTE". Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con "EL PARTICIPANTE" 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

TWELVE. PARTICIPANT RECRUITMENT. Once the term of the Collaboration Agreement has commenced, "THE INSTITUTE" shall start recruiting Participants in accordance with the provisions of "THE PROTOCOL", which is an integral part of this Collaboration Agreement.

Once the Agreement has come into force, and all necessary approvals have been obtained by the Ethics Committees, as well as any other relevant authority, "THE INSTITUTE" shall begin the recruitment of the Participants, in accordance with the provisions of "THE PROTOCOL" which forms an integral part of this Agreement.

THIRTEEN. CONSENT OF THE INVESTIGATORS. Before beginning any procedure specific to the Protocol, the Investigator or the person designated by "THE INSTITUTE" shall obtain written consent from "THE PARTICIPANT". This obligation also applies to those subjects who are deemed ineligible after the screening process.

The research method that shall be carried out with "THE PARTICIPANT" involves obtaining his/her consent, in accordance with the provisions of Official Mexican Regulation NOM-012-SSA3-2012 and NOM-004-SSA3-2012 referring the Medical Record and the Ethical Principles agreed upon at the 18th World Medical Assembly in Helsinki, Finland held in June 1964, amended in the 29th World Medical Assembly held in Tokyo, Japan in October 1975, and the 35th World Medical Assembly held in Venice, Italy in October 1983, as well as the 41st World Medical Assembly in Hong Kong, held in September 1989; the 48th General Assembly Somerset

OmS



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 el Participante.

Cada Parte en el presente será responsable de sus propios compromisos, presuntos o reales, que surgen de sus respectivas actividades realizadas en virtud del presente Acuerdo, o las actividades de sus respectivos agentes, empleados. Ninguna de las partes, ni sus respectivos agentes o empleados, serán responsables ante terceros por cualquier acto u omisión de la otra Parte, sus agentes o empleados.

DÉCIMA CUARTA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR" que se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos los Participantes del "EL PROTOCOLO", entre otros los expedientes clínicos, por un período de (5) años, a partir de la conclusión de "EL PROTOCOLO".

"EL INSTITUTO" no será responsable por cualquier incumplimiento a las obligaciones estipuladas en la cláusula DÉCIMA CUARTA, si éste se origina por la actualización y/o

West, held in South Africa in October 1996, and the 52nd General Assembly in Edinburgh, Scotland, held in October 2000; Note added by the General Assembly of the World Medical Association (WMA) Washington, 2002; Classification Note added by the General Assembly AAM, Tokyo 2004; 59th General Assembly, Seoul, Korea, October 2008 and 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013, in any case, the regulation that provides the Participant with the highest degree of protection shall apply.

Each Party hereto shall be responsible for its own commitments, presumed or actual, arising out of their respective activities under this Agreement, or the activities of their respective agents, employees. Neither party, nor its respective agents or employees, shall be liable to third parties for any act or omission of the other Party, its agents or employees.

FOURTEEN. CUSTODY AND STORAGE OF ESSENTIAL DOCUMENTS AND SOURCE DOCUMENTS: "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" to undertake to keep custody of the documents classified by national and international laws as essential and source of all Participants of "THE PROTOCOL", among other medical records, for the period of (5) years from the conclusion of "THE PROTOCOL".

"THE INSTITUTE" shall not be liable for any breach of the obligations stipulated in this Section Fourteen, if this originates from the update and / or existence of any or any



Ons

existencia, de algún o alguna circunstancia de, caso fortuito o fuerza mayor.

DÉCIMA QUINTA. 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 El PROYECTO DE INVESTIGACIÓN o “**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 relativa a este convenio de concertación que requiera para tal efecto.

DÉCIMA SEXTA. CONFIDENCIALIDAD: “**LAS PARTES**” 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, por lo que no se podrá revelar a terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en “**EL PROTOCOLO**”.

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 82 y 86 de la Ley de la Propiedad Industrial.

circumstance of a fortuitous event or force majeure.

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

In the event that inventions or improvements arise from THE RESEARCH PROJECT or “**THE PROTOCOL**”, “**THE SPONSOR**” will have the right to request that it be registered in its name with the competent authorities; therefore, “**THE INSTITUTE**” shall provide all information and/or documentation relating to this Collaboration Agreement required for this purpose.

SIXTEEN. CONFIDENTIALITY: “**THE PARTIES**” agree to keep the activities and information they provide to each other arising from the conduct of “**THE PROTOCOL**” and from this Collaboration Agreement strictly confidential; therefore, it may not be disclosed to third parties and will only be disclosed to the employees or collaborators who must have it by virtue of their participation in “**THE PROTOCOL**”.

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

Oms

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.


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

Adicionalmente, durante cada Estudio clínico y por un período de cinco (5) años después de finalizado el Estudio clínico (en todos los centros, en el caso de un estudio clínico multicéntrico), **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** (a) no publicarán ni revelarán a ningún tercero la información provista por **"EL PATROCINADOR"** o **"PPD"** en relación con el Estudio clínico; (b) no harán uso de ningún tipo de INFORMACIÓN CONFIDENCIAL, salvo en la realización del Estudio clínico; y (c) no revelará ni publicará los resultados del Estudio clínico de otro modo que no sea el permitido por la Cláusula DÉCIMA SEPTIMA más adelante. Se tratará a la Información vinculada con algún Desarrollo como INFORMACIÓN CONFIDENCIAL. Las obligaciones de confidencialidad de esta sección no se aplican a la información que (i) es o pasa a ser del conocimiento público de otro modo que no sea por incumplimiento de este Acuerdo; (ii) es legítimamente puesta a disposición de **"EL INSTITUTO"** por un tercero que no debe obligación alguna de confidencialidad a **"EL PATROCINADOR"**; o (iii) era del conocimiento o fue desarrollada de manera independiente por **"EL INSTITUTO"**, conforme lo prueban los registros escritos. Si

The obligation of confidentiality and reservation for "THE INSTITUTE" will be adjusted and enforced in terms of what is envisaged in the Federal Law of Transparency and Access to Public Information, General Law of Transparency and Access to Public Information, General Law of Protection of Personal Data in Possession of Obligated Subjects, having its effects from the signature of this Agreement and will conclude until such information becomes public.

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

In addition, during each Clinical Trial and for a period of five (5) years after completion of the Clinical Trial (at all sites, in the case of a multi-center clinical study), **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** each will not (a) publish or disclose to any third party any information provided by **"THE SPONSOR"** or **"PPD"** on its behalf in connection with the Clinical Trial; (b) make use of any CONFIDENTIAL INFORMATION other than in the conduct of the Clinical Trial; and (c) disclose or publish results of the Clinical Trial other than as permitted under Section SEVENTEEN below. Information concerning any Development (as defined on section V.16 below) will be treated as CONFIDENTIAL INFORMATION. The confidentiality obligations of this section do not apply to information that (i) is or becomes publicly known other than through a breach of this Collaboration Agreement; (ii) is lawfully made available to **"THE INSTITUTE"** by a third party that owes no obligation of confidentiality to Sponsor; or (iii) was known or is independently developed by **"THE INSTITUTE"** as evidenced by written records. If required, **"THE INSTITUTE"** may disclose CONFIDENTIAL INFORMATION to a governmental authority or

000

es necesario, "EL INSTITUTO" podrá revelar INFORMACIÓN CONFIDENCIAL a una autoridad gubernamental o acatando la orden de un tribunal con jurisdicción competente.

DÉCIMA SÉPTIMA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: El Patrocinador tendrá un derecho preferente para publicar los datos y resultados generados por la realización del Proyecto de Investigación o Protocolo previa notificación tanto a "EL INSTITUTO" como a "EL INVESTIGADOR" y reconociendo el derecho de ambas partes. "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" se abstendrán de publicar, presentar o utilizar los datos y resultados derivados de la realización de este Proyecto de Investigación o Protocolo para su propia instrucción, investigación o publicación sin la previa autorización por escrito de "EL PATROCINADOR".

Al concluir el Proyecto de Investigación o Protocolo, "EL PATROCINADOR" proporcionará a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" la autorización para publicar los resultados de "EL PROTOCOLO" únicamente en el INSTITUTO reconociendo el derecho de ambos.

Ni "EL INSTITUTO" ni "EL INVESTIGADOR" publicarán o presentarán los resultados del Proyecto de Investigación o Protocolo 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 Proyecto de Investigación o Protocolo, (b) "EL INSTITUTO" recibirá notificación de "EL PATROCINADOR" de que la publicación de los resultados de múltiples sitios ya no está planeada.

Antes de publicar o presentar cualquier resultado del Proyecto de Investigación o Protocolo, ya sea de un sólo sitio o de varios

by order of a court of competent jurisdiction, provided that such disclosure is subject to all applicable governmental or judicial protection available for like information and reasonable advance notice is given to Sponsor and PPD.

SEVENTEEN. PUBLICATION OF THE RESULTS: Sponsor shall have the first right to publish data and results generated from the conduct of the Research Project or Protocol upon notice to both "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" and recognizing the right of both parties. "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall not publish, present or use any data or results arising out of the performance of the Research Project or Protocol for his/her/its own instruction, research or publication without first obtaining the prior express written consent of "THE SPONSOR".

At the conclusion of the Research Project or Protocol, "THE SPONSOR" shall provide "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" authorization to publish the results of "THE PROTOCOL" only as conducted at the INSTITUTE recognizing the rights of both.

Neither "THE INSTITUTE" nor "THE INVESTIGATOR" will publish or submit the results of the Research Project or Protocol to third parties until one of the following is fulfilled: (a) "THE SPONSOR" will publish the results of all the sites participating in the Research Project or Protocol, or (b) "THE INSTITUTE" will receive notice from "THE SPONSOR" that the publication of results from multiple sites is no longer planned.

Before publishing or submitting any Research Project or Protocol results, whether on a single



OmS

sitios, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" deben proporcionar primero a "EL PATROCINADOR" una copia de cualquier propuesta de publicación o presentación (en cualquier caso "Publicación") por lo menos treinta (30) días antes de la entrega o presentación de dicha publicación. "EL PATROCINADOR" podrá solicitar a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR": (a) que cualquier Información Confidencial sea suprimida o modificada o (b) que la publicación o presentación se demore hasta por sesenta días adicionales para permitir que "EL PATROCINADOR" presente solicitudes de patente, y EL INSTITUTO y EL INVESTIGADOR deberán cumplir con dicha solicitud.

DÉCIMA OCTAVA. 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.

a. Registros. "EL INVESTIGADOR", en la medida de sus posibilidades: (a) mantendrá informada a PPD y a la persona que ésta designe sobre el estado del Estudio clínico; (b) mantendrá y proporcionará expeditivamente a PPD o a la persona que ésta designe (i) registros completos y exactos del Estudio Clínico, tal como lo exige el Protocolo aplicable, y (ii) formularios de informes de casos completos (case report forms, "CRF")

site or multiple sites, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" must first provide "THE SPONSOR" with a copy of any proposed publication or presentation (in any case "Publication") at least thirty (30) days before the delivery or presentation of such publication. "THE SPONSOR" may request "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR": (a) that any Confidential Information be suppressed or modified or (b) that the publication or presentation be delayed for up to 60 additional days to allow "THE SPONSOR" to submit patent applications, and INSTITUTE and INVESTIGATOR must comply with that request.

EIGHTEEN. MONITORING, ASSURANCE AND AUDITING OF QUALITY ASSURANCE: "THE SPONSOR" agrees with "THE INSTITUTE" that under its responsibility, it will designate qualified staff, who will be responsible for the quality control and assurance of the Project or Research Protocol; therefore, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall provide access to all information arising from "THE PROTOCOL," including all documents serving as the source of the information, such as medical records, images, laboratory reports, etc.

a. Records. "THE INVESTIGATOR" to the extent of his/her possibilities: will: (a) keep PPD informed and its designee of each Clinical Trial's status; (b) maintain and promptly provide to PPD or its designee (i) complete and accurate records of each Clinical Trial as required by the applicable Protocol, and (ii) completed case report forms ("CRFs") in the form specified by PPD; and (c) maintain

Omb



en el formulario que especifique by PPD; y (c) mantendrá registros completos y actualizados de los sujetos del Estudio clínico.

EL INSTITUTO se compromete a no destruir estos registros y documentos de acuerdo a la temporalidad convenida en la Cláusula Décimo Cuarta.

b. CRF electrónicos. PPD o quien esta designe podrá brindar acceso a ciertos sistemas informáticos para facilitar la recopilación de CRF electrónicamente. El ingreso de datos de las páginas de los CRF electrónicos debe ser completado por el INVESTIGADOR o el personal del estudio calificado dentro de los tres (3) días hábiles posteriores a la realización de la visita de un sujeto del Estudio clínico o conforme se especifique lo contrario en el Protocolo.

EL INVESTIGADOR tomará las precauciones razonables para salvaguardar la seguridad de los sistemas, garantizarán que las contraseñas se mantengan seguras y sin ser compartidas, acatarán las demás instrucciones y restricciones razonables de PPD o de quien esta designe con respecto al uso de tales sistemas, y asegurarán que el personal que realiza el Estudio clínico haga lo mismo.

En horarios a convenir de mutuo acuerdo, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" darán a PPD y "EL PATROCINADOR" y a las personas que esta designe acceso a todos los registros y documentos en relación con el Estudio clínico o con el cuidado de los sujetos del Estudio clínico, para que "PPD" monitoree el Estudio clínico, realice la verificación de los documentos fuente y/o con fines de auditoría.

"EL INVESTIGADOR" también pondrá estos registros y documentos a disposición para los fines de cualquier inspección de la autoridad reglamentaria o de la Junta de Revisión Institucional o Comité de Ética pertinente. "EL

complete and up-to-date medical records of Clinical Trial Participants.

THE INSTITUTE agrees not to destroy those records and documents according to the temporality agreed in Clause Fourteen.

b. Electronic CRFs. PPD or its designee may provide access to certain computer systems to facilitate the collection of CRFs electronically. Data entry of electronic CRF pages must be completed by THE INVESTIGATOR or qualified Institute Staff within three (3) business days following the completion of any Clinical Trial Participant's visit or as otherwise specified in the Protocol.

THE INVESTIGATOR will take reasonable precautions to safeguard the security of the systems, will ensure that passwords are kept secure and not shared, will abide by other reasonable instructions and restrictions given by PPD or its designee regarding the use of such systems, and will ensure that personnel conducting the Clinical Trial do the same.

At mutually agreeable times, "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall provide PPD and "THE SPONSOR" and its designee access to all records and documents relating to each Clinical Trial or to the care of the Clinical Trial Participants, for PPD to monitor the Clinical Trial, for source document verification, and/or for audit purposes.

"THE INVESTIGATOR" will also make those records and documents available for the purposes of any inspection by a regulatory authority or by Institutional Review Board or by the relevant Research Committee. "THE

One



INSTITUTO" notificará, en la medida de sus posibilidades, de inmediato (con antelación en los casos en los que fuera posible) a "PPD" y "EL PATROCINADOR" y a quien esta designe cualquier auditoría o inspección de una autoridad reglamentaria o Comité de Ética en Investigación en relación con el Estudio clínico, y en los casos en los que sea posible, permitirá que "PPD" y "EL PATROCINADOR" o quien esta designe se encuentre presente en dicha auditoría o inspección.

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

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

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

VIGÉSIMA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR", que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, "EL PATROCINADOR" enviará a "EL INVESTIGADOR" un reporte de los datos que

INSTITUTE" in the extent of its possibilities will promptly (in advance, when practicable) notify "PPD" and "THE SPONSOR" of any audit or inspection by a regulatory authority or Research Committee related to the Clinical Trial, and when practicable will permit "PPD" and "THE SPONSOR" or its designee to be present at such audit or inspection.

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

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

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

TWENTY. CORRECTION OF CLINICAL DATA: "THE INSTITUTE" agrees with "THE SPONSOR" that in the event of omissions, errors or ambiguities with regard to the clinical information sent, "THE SPONSOR" shall send "THE INVESTIGATOR" a report of the data that require re-evaluation or correction. "THE

006

ameriten reevaluación o corrección. "EL INVESTIGADOR" atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por "EL PATROCINADOR".

VIGÉSIMA PRIMERA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS: "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" deberán reportar los eventos que de acuerdo 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, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación. El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24:00 horas después de que "EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" hayan tenido conocimiento del evento.

VIGÉSIMA SEGUNDA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INSTITUTO" 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 TERCERA: 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

"INVESTIGATOR" shall attend to and respond to this report within the time periods specified by "THE SPONSOR".

TWENTY ONE. REPORTING SERIOUS ADVERSE EVENTS: "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" shall report the events that are considered adverse events in accordance with the Guidelines of the "International Conference on Harmonization (ICH)" and Good Clinical Practice, as well as "THE PROTOCOL", from the beginning and during the conduct of the Project or Research Protocol. The report of these adverse events shall be reported within no more than 24 hours after "THE INVESTIGATOR" and/or "THE INSTITUTE" have become aware of the event.

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

TWENTY-THREE. PROJECT OR RESEARCH PROTOCOL REGISTRY: "THE PARTIES" agree, authorize and empower "THE INSTITUTE" to keep public record of the data from the research projects or protocols, which will contain, among other information, the name of "THE PROTOCOL", the

Oms



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".

VIGÉSIMA CUARTA. 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 F** 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.

VIGÉSIMA QUINTA. 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 " podrá asignar este Acuerdo sin el consentimiento de las otras Partes a cualquiera de sus Afiliadas para "EL PATROCINADOR" se reserva el derecho de

information of participating investigators and a summary of the Project or Research Protocol; such record will not include details related to methodology or results of "THE PROTOCOL".

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

TWENTY-FIVE. PROHIBITION TO TRANSFER RIGHTS OF THE AGREEMENT None of "THE PARTIES" may assign this Agreement, their rights or obligations, in whole or in part, except in case with the prior written consent of the other Parties.

"THE SPONSOR" may assign this Agreement without consent of the other Parties to any of its affiliates, to implement some or all of the rights and obligations under this Agreement,

and



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 Comités Respectivos, formalización del Convenio Modificadorio que corresponda donde se establecerá el vínculo jurídico de "EL PATROCINADOR" con la filial que corresponda.

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

- a) 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.
- b) Que "LAS PARTES" lo acuerden por escrito, previo cumplimiento de los trámites que para tal efecto procedan.
- c) Que el plazo llegue a su término y "LAS PARTES" no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento.
- d) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de los sujetos en quienes se realice la investigación.
- e) Cuando se advierta la ineficacia o ausencia de beneficios de "EL PROTOCOLO" objeto de desarrollo.

including payment or collection of amounts that may accrue under this Agreement, upon prior notification to the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks (COFEPRIS) and formalization of the Modifying Agreement that corresponds where the legal link of "THE SPONSOR" will be established with the corresponding subsidiary.

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

- a) By "THE SPONSOR" at any time, provided that it has formal notification to COFEPRIS where the reasons for early termination of "THE PROTOCOL" are exposed, if for its development it has requested authorization from that authority.
- b). If "THE PARTIES" agree to terminate it in writing; previous fulfillment of the procedures that apply to such effect.
- c). If the term expires and "THE PARTIES" do not renew this Collaboration Agreement in writing prior to its expiration;
- d). When there is any risk or serious harm to the subjects health in which the research is carried out.
- e). When it is noticed the inefficacy or absence of benefits of "THE PROTOCOL" object of development



030

<p>f) 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 Quinta del presente convenio.</p> <p>g) 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.</p> <p>h) Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p> <p>i) Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p> <p>j) 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 30 (treinta) 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.</p> <p>Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio sin</p>	<p>f). When the "SPONSOR" of the resources suspends its supply, and will refer to clause a) numeral 1 of Clause Fifth of this agreement.</p> <p>g). Due to unforeseeable circumstances or force majeure, which may prevent the conduct of the subject of this Collaboration Agreement for a period of more than 6 (six) months, in which case, "THE PARTIES" may stipulate whether to extend the term of the Collaboration Agreement, once the unforeseeable circumstances or force majeure have ended;</p> <p>h). If the objective of the Collaboration Agreement is met prior to the expiration of the term of this document;</p> <p>i). Having exercised the budget for the purposes of the object of this Collaboration Agreement prior to the expiration of the term hereof.</p> <p>j). In the event that any of "THE PARTIES" fails to comply with any obligations under this Collaboration Agreement or with the legal statutes that may apply, the Party in compliance with its obligations shall notify the party in breach of its obligations in writing to fix the omission within a period of no more than twenty (20) working days after being notified, stating the facts and considerations explaining the alleged omission and the actions that it will take to remedy the failure.</p> <p>Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple</p>
---	---

One

<p>necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.</p>	<p>notificación por escrito.</p>
<p>En cualquiera de los supuestos anteriores, "EL PATROCINADOR" y "PPD" se obligan a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar, conforme a lo establecido en el Convenio, así como reembolsar a "EL INSTITUTO" los gastos en que haya incurrido para la ejecución de "EL PROTOCOLO", siempre que estos sean razonables, estén comprobados, se relacionen directamente con el presente convenio y hayan sido previamente autorizados por "EL PATROCINADOR".</p>	<p>In any of the above cases, "THE SPONSOR" and "PPD" are obliged to cover the contributions that are pending settlement, in accordance with the provisions of the Agreement, as well as to reimburse "THE INSTITUTE" for expenses incurred for the execution of "THE PROTOCOL", provided that these are reasonable, are proven, are directly related to this agreement and have been previously authorized by "THE SPONSOR".</p>
<p>VIGÉSIMA SÉPTIMA. COHECHO Y CORRUPCIÓN. "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" ajustarán su actuación a las disposiciones previstas en la Ley Nacional Anticorrupción.</p>	<p>TWENTY-SEVENTH. COURT AND CORRUPTION. "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" will adjust their action to the provisions set forth in the National Anti-Corruption Law.</p>
<p>"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.</p>	<p>"THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" state that, to the best of their ability, they will prevent staff from engaging in any activity that is prohibited by applicable Anti-Corruption Legislation, including bribes, corruption, rewards or other corrupt business practices.</p>
<p>En la realización del estudio, EL INVESTIGADOR y los empleados que participen en este proyecto de investigación (i) no ofrecerán a hacer, prometer, autorizar o aceptar cualquier pago o cualquier cosa de valor, incluyendo sobornos, o de cualquier funcionario público, autoridad de reglamentación o cualquier otra persona con el propósito de influir, inducir o recompensar a cualquier acto, omisión o decisión con el fin de obtener una ventaja indebida, en particular para obtener o retener un negocio, y (ii) deberán cumplir con todas las leyes contra-</p>	<p>In performing the Study, THE INSTITUTE and THE INVESTIGATOR (and the employees that participate in this Research project) (i) shall not offer to make, make, promise, authorize or accept any payment or anything of value, including bribes, to or from any public official, regulatory authority or anyone else for the purpose of influencing, inducing or rewarding any act, omission or decision in order to secure an improper advantage, including to or obtain or retain business; and (ii) shall comply with all applicable anti-corruption and anti-</p>

Omb

corrupción y contra-las leyes de soborno y los reglamentos que le sean aplicables.

La Institución notificará a PPD y al Patrocinador de inmediato en cuanto la autoridad correspondiente determine cualquier violación de la Institución /Investigador Principal

VIGÉSIMA OCTAVA. 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

Anexo F: Carta de Delegación de funciones

VIGÉSIMA NOVENA.

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:

bribery laws and regulations applicable.

Institution shall notify PPD and Sponsor immediately upon the corresponding authorities become aware of any breach of Institution/Investigator.

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

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

Annex B: Research Protocol.

Annex C: Use of Resources.

Annex D: Authorization from the Relevant Committees.

Annex E: Informed Consent Form

Annex F: Letter of Delegation of functions

TWENTY NINE.

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



Ons

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139
Telephone: (617) 444-3218
Facsimile: (617) 551-7992

PPD Investigator Services LLC

929 North Front Street
Wilmington, NC 28411-3331
Teléfono: (910) 251-0081
Facsimile: (910) 343-5920

PPD México, SA, de C.V.

Avenida Insurgentes Sur No. 730
Piso 7 Colonia Del Valle Norte
Ciudad de México
Código Postal 03100
Telephone: +52 55 5010 3600
Attn.: José Luis Viramontes Madrid

EL INSTITUTO: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en Ciudad de México.

EL INVESTIGADOR: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en Ciudad de México.

TRIGÉSIMA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS POR LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO": "EL PATROCINADOR" se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de los sujetos participantes en "EL PROTOCOLO", siempre y cuando, el daño haya sido causado

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139
Telephone: (617) 444-3218
Facsimile: (617) 551-7992

PPD Investigator Services LLC

929 North Front Street
Wilmington, NC 28411-3331
Teléfono: (910) 251-0081
Facsimile: (910) 343-5920

PPD México, SA, de C.V.

Avenida Insurgentes Sur No. 730
Piso 7 Colonia Del Valle Norte
Ciudad de México
Código Postal 03100
Telephone: +52 55 5010 3600
Attn.: José Luis Viramontes Madrid

THE INSTITUTE: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F.

THE INVESTIGATOR: Avenida Vasco de Quiroga, Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México D.F.

THIRTY. INDEMNIFICATION FOR CLAIMS SUBMITTED BY THE OWN PROCEDURES OF "THE PROTOCOL": "THE SPONSOR" undertakes to release from all obligations and liabilities to "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" of any action and / or complaint that may file against any of the subjects participating in "THE PROTOCOL", as long as the damage has been caused directly by procedures specific to "THE PROTOCOL".

[Handwritten signatures]

009

directamente por procedimientos propios de "EL PROTOCOLO".

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

Para "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR", conflicto de intereses se entiende como la posible afectación del desempeño imparcial y objetivo de las 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 sus investigadores sus 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, podrá recibir los beneficios que prevén los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, 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 SEGUNDA. 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 con sede en la Ciudad de México, por lo tanto renuncian al fuero que por razón

THIRTY-ONE. CONFLICT OF INTERESTS. "THE PARTIES" state that at the date of signature of this instrument, there is no conflict of interest.

For "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR", conflict of interest is understood as the possible impairment of the impartial and objective performance of the functions of the Public Servants, in this case, the development of "THE PROTOCOL" due to personal interests, family or business.

In accordance with article 37 of the General Law on Administrative Responsibilities, "THE INVESTIGATOR" and its researchers, its collaborators, as part of "THE INSTITUTE" and develop scientific research, based on the present agreement, carry out activities of "THE SPONSOR" for the development of "THE PROTOCOL" and therefore, may receive the benefits provided in the Guidelines for the Administration of Resources of Third Parties Destined to Finance Research Projects of the National Institutes of Health, always adjusting to the regulations governing "THE INSTITUTE" and without such benefits being considered as such for the purposes of what is contained in Article 52 of the aforementioned Law.

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

oms

de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

Leído que fue el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por cuadruplicado en la Ciudad de México, el 11 de Octubre de 2017.

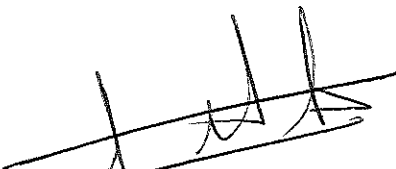
POR EL INSTITUTO



**DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ
DIRECTOR GENERAL.**



**DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN.**



**DR. ALVARO AGUAYO GONZALEZ
JEFE DEL DEPTO. DE HEMATOLOGIA Y
ONCOLGIA**

or future domicile.

Having read this document and having been informed of its scope and contents, "THE PARTIES" involved herein sign and ratify it in four counterparts in Mexico City, on the 11 of October, 2017.

FOR THE INSTITUTE



**DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ
GENERAL DIRECTOR**



**DR. GERARDO GAMBA AYALA
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN.**



**DR. ALVARO AGUAYO GONZALEZ
JEFE DEL DEPTO. DE HEMATOLOGIA Y
ONCOLGIA**

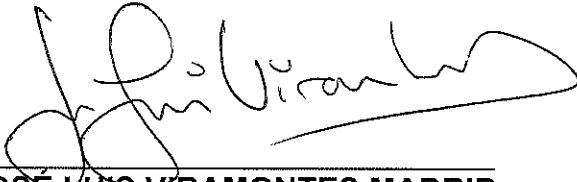
0ms



Déborah María Martínez Baños

**DRA. DÉBORAH MARÍA MARTINEZ B.
INVESTIGADOR PRICIPAL.**

POR PPD

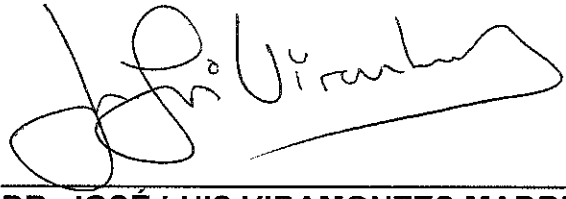


DR. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID

Déborah María Martínez Baños

**DR. DÉBORAH MARÍA MARTINEZ
BAÑOS**

PPD

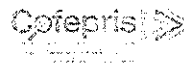


DR. JOSÉ LUIS VIRAMONTES MADRID



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



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

PPD México, S.A. de C.V.
Av. Insurgente Sur No. 730, Piso 7
C.P. 03100, Ciudad de México, México.

173300912X0141/2017
Ciudad de México, México a 28 de marzo de 2017.

En respuesta a solicitud con número de ingreso 173300912X0140, de fecha 23 de enero de 2017 recibida en el Centro Integral de Servicios (CIS), se extiende la siguiente notificación con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto, 8º, 14º y 15º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 17º, 39º fracciones XV, XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1º, 2º, 3º, 15º, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1º, 3º fracciones I, XXII y XXV, 4º fracción III, 13º Apartado A fracciones IX y X, 17º bis fracción IV, 102º, 194º último párrafo, 194º bis, 204º, 262º, 315º, 316º, 317º, 317º bis, 317º bis 1, 318º y 319º del Título Décimo Cuarto, 368º y 371º de la Ley General de Salud; 1º, 2º inciso C fracción X y 36º del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 13º, 14º, 16º, 21º, 22º, 62º, 64º, 67º, 73º, 98º y 116º fracción VI del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1º, 155º, 156º y 184º del Reglamento de Insumos para la Salud; 1.3 fracciones I inciso b, VI, VII y XII, 4º fracción II inciso c y 14º fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, así como de los artículos 7º, 8º, 9º, 10º y 11º del ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el 01 de julio de 2013.

Se autoriza la inclusión del(los) centro(s) de investigación para el protocolo de investigación:

Título Estudio mundial observacional prospectivo, no intervencionista, de la presentación, las pautas de tratamiento y los resultados en pacientes con mieloma múltiple: el estudio INSIGHT-MM.
No. de protocolo NSMM-5001.
Patrocinador Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Autorización inicial 163300410D0018/2016.

Centro(s) de investigación participante(s):

- 1) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Dirección: Av. Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080. Tlalpan, Ciudad de México.
Investigador Principal: Dra. Deborah María Martínez Baños.
Comité de Ética en Investigación (CEI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Dirección: Av. Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080. Tlalpan, Ciudad de México.
Dictamen avalado por Dr. Arturo Galindo Fraga, Presidente del CEI.
Fecha de aprobación: 07 de diciembre de 2016.
Comité de Investigación (CI): Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Dirección: Av. Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080. Tlalpan, Ciudad de México.
Dictamen avalado por Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, Presidente del CI.
Fecha de aprobación: 07 de diciembre de 2016.

Documentos aprobados para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen del CEI y CI evaluador:

1. Forma de Consentimiento Informado del paciente, versión: México_Español_ICF_Versión_1.2_06Jun2016_Martínez Baños_Sitio 35005.
2. Autorización para la recolección de datos de parejas embarazadas, Formato de Consentimiento Informado, versión: México_Español_ICF_Pareja embarazada_Versión_1.1_12Sep2016_Martínez Baños_Sitio 35005.

Los documentos citados a continuación fueron presentados y previamente aprobados en el oficio 163300410D0018/2016 con fecha del 28 de noviembre de 2016, de acuerdo al dictamen del CEI y CI evaluador:

3. Protocolo de Estudio Clínico NSMM-5001 versión 1.0, de fecha 12 de febrero de 2016, en español.

CAS-CAS-P-01-PO4-03-F-03
1 de 2

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles Benito Juárez, C.P. 03610, Ciudad de México, México.

COF 123667

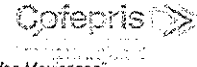
Approved for signature-Contract Specialist-YD 06Oct2017

[Handwritten signatures]

SALUD



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



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

PPD México, S.A. de C.V.
Av. Insurgente Sur No. 730, Piso 7
C.P. 03100, Ciudad de México, México.

173300912X0141/2017
Ciudad de México, México a 28 de marzo de 2017.

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

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

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

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

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

SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN
COMISIONADO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA


MAPI


JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO

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



Oklahoma No. 14, Col. Narcoles, Benito Juárez, C.P. 03310, Ciudad de México, México.

COF 123668

omo

Approved for signature-Contract Specialist-YD 06Oct2017



Anexo B: Protocolo de Investigación.

Adjunto al presente sin numeración consecutiva

Approved for signature-Contract Specialist-YD 06Oct2017



omb

Exhibit C: Use of Resources.

Anexo C: Uso de los Recursos.

Millennium NSMM 5001 Presupuesto y Programa de Aportaciones	Millennium NSMM 5001 Budget and Payment Schedule												
<p>Aportaciones: El pago debe ser realizado al siguiente beneficiario:</p>	<p>Payments: Payment should be made to the following:</p>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="113 606 808 653">Beneficiario</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="113 661 808 871"> <p>Nombre del Beneficiario: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 892 808 1102"> <p>Dirección del Beneficiarios: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en Ciudad de México</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1123 808 1249"> <p>Información del Banco y número de enrutamiento, según corresponda:</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1270 808 1417"> <p>Nombre del Banco: HSBC Cuenta No.: 7002534659 CLABE: 0211800070025346597 CÓDIGO SWIFT: BIMEMXMMXXX</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1438 808 1528"> <p>RFC: INC710101RH7</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Beneficiario	<p>Nombre del Beneficiario: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"</p>	<p>Dirección del Beneficiarios: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en Ciudad de México</p>	<p>Información del Banco y número de enrutamiento, según corresponda:</p>	<p>Nombre del Banco: HSBC Cuenta No.: 7002534659 CLABE: 0211800070025346597 CÓDIGO SWIFT: BIMEMXMMXXX</p>	<p>RFC: INC710101RH7</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="815 606 1507 653">Payee</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="815 661 1507 871"> <p>Payee Name: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="815 892 1507 1102"> <p>Payee Address: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="815 1123 1507 1249"> <p>Bank Information and Routing number as applicable:</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="815 1270 1507 1417"> <p>Bank name: HSBC Account No.: 7002534659 CLABE: 0211800070025346597 SWIFT CODE: BIMEMXMMXXX</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="815 1438 1507 1528"> <p>Tax ID Number: INC710101RH7</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Payee	<p>Payee Name: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"</p>	<p>Payee Address: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México</p>	<p>Bank Information and Routing number as applicable:</p>	<p>Bank name: HSBC Account No.: 7002534659 CLABE: 0211800070025346597 SWIFT CODE: BIMEMXMMXXX</p>	<p>Tax ID Number: INC710101RH7</p>
Beneficiario													
<p>Nombre del Beneficiario: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"</p>													
<p>Dirección del Beneficiarios: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en Ciudad de México</p>													
<p>Información del Banco y número de enrutamiento, según corresponda:</p>													
<p>Nombre del Banco: HSBC Cuenta No.: 7002534659 CLABE: 0211800070025346597 CÓDIGO SWIFT: BIMEMXMMXXX</p>													
<p>RFC: INC710101RH7</p>													
Payee													
<p>Payee Name: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"</p>													
<p>Payee Address: Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en México</p>													
<p>Bank Information and Routing number as applicable:</p>													
<p>Bank name: HSBC Account No.: 7002534659 CLABE: 0211800070025346597 SWIFT CODE: BIMEMXMMXXX</p>													
<p>Tax ID Number: INC710101RH7</p>													
<p>"EL INSTITUTO" podrá solicitar la corrección de los datos del beneficiario aquí recogidos durante el transcurso del Estudio. En estos casos, las partes acuerdan que no se necesitará ninguna modificación de este Convenio, siempre y cuando "EL INSTITUTO" notifique a PPD por escrito los datos modificados del beneficiario y presente, en su</p>	<p>"THE INSTITUTE" may request to revise the payee details provided herein (but not the actual payee) during the course of the Study. In such cases, the parties agree that no amendment to this Agreement shall be required provided that "THE INSTITUTE" provides written notification to PPD with the revised payee details and, if applicable, a</p>												

[Handwritten signatures]

Dms

caso, un formulario W8-BEN (E) modificado. Las partes acuerdan además que PPD no asume ninguna responsabilidad en caso de que los datos del beneficiario facilitados por "EL INSTITUTO" sean incorrectos.

Facturas: "EL INVESTIGADOR" enviará las facturas originales, correctas y desglosadas a:

PPD Investigator Services, LLC
Correo electrónico (preferido):
InvestigatorPayments@ppdi.com

Las facturas se dirigirán a:
PPD Investigator Services, LLC
929 North Front Street
Wilmington, NC 28401
Correo electrónico (preferido):
InvestigatorPayments@ppdi.com

Las copias impresas se enviarán a:
PPD Development, LLC
Av. Insurgentes sur 730
7º piso, Col. Del Valle Norte, Ciudad de México 03100, México

Todas las facturas correspondientes al Estudio objeto de este plan de aportaciones deberán presentarse a PPD en el plazo de 90 días desde la visita de cierre del Estudio en "EL INSTITUTO". **Las facturas recibidas con posterioridad a este plazo no se reembolsarán.**

Reclutamiento: "EL INSTITUTO" reconoce que este Estudio Observacional se ha diseñado para evaluar un número determinado de pacientes. En el primer año de inscripción global desde la inclusión del primer paciente, el número máximo de pacientes que pueden inscribirse en el Estudio Observacional sin aprobación previa de "EL PATROCINADOR" es de veinticinco (25) pacientes en recaída/refractarios y de veinticinco (25) pacientes con nuevo diagnóstico. Los límites

revised W-9. The parties further agree that PPD assumes no liability for incorrect payee details provided by Institution.

Invoices: Please send original, correct and itemized invoices to the following:

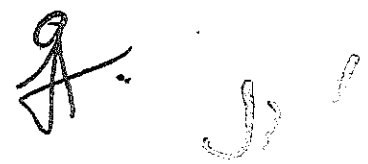
PPD Investigator Services LLC
Email (preferred):
InvestigatorPayments@ppdi.com

Invoices to be addressed to:
PPD Investigator Services LLC
929 North Front Street
Wilmington, NC 28401
Email (preferred):
InvestigatorPayments@ppdi.com

Hardcopy to be sent to:
PPD Development, LLC
Av. Insurgentes sur 730
7th floor, Col. Del Valle Norte Mexico
City 03100, México

All invoices for Study payments, as outlined in this payment schedule, must be submitted to PPD within 90 days of "THE ISTITUTE" **Study close-out visit. Invoices received after this time will not be reimbursed.**

Enrollment: "THE INSTITUTION" acknowledges that this is an Observational Study designed to evaluate a set number of patients. For the first year of global enrollment from first patient in, the maximum number of patients that may be enrolled in the Observational Study without prior approval from "THE SPONSOR" is twenty-five (25) relapsing/refractory patients and twenty-five (25) newly diagnosed patients. "THE INSTITUTION" enrollment caps will be re-evaluated and a new patient enrollment cap



máximos de inscripción en “EL INSTITUTO” se reevaluarán, y el nuevo límite máximo de inscripción de pacientes se comunicará a “EL INSTITUTO” después del primer año. Para cualquier duda respecto a la inscripción de pacientes por encima de tales niveles, póngase en contacto con su supervisor del Estudio Observacional. Se espera que “EL INSTITUTO” haga cuanto esté a su alcance para que la inscripción avance conforme a lo dispuesto en el Convenio.

Las aportaciones del Estudio se ajustarán a lo siguiente:

Costo por Sujeto: “EL INSTITUTO” será remunerado por cada sujeto que complete el estudio de acuerdo con las tarifas establecidas en el Presupuesto, con una retención del diez por ciento (10%). Las aportaciones se abonarán trimestralmente en dólares estadounidenses, pagaderos al tipo de cambio publicado en el Diario Oficial de la Federación el día que se realice dicha aportación y se basarán en las visitas completadas que se hayan verificado en las formas de reporte de caso electrónicas (eCRFs).

Honorarios de Puesta en Marcha: Se hará efectivo a “EL INSTITUTO” una aportación única no reembolsable de \$950.45 dólares estadounidenses, pagaderos al tipo de cambio publicado en el Diario Oficial de la Federación el día que se realice dicha aportación en concepto de las actividades de inicio del Estudio, tras la confirmación de la aprobación por el CE, la formalización íntegra del Convenio y la finalización de los requisitos previos al Estudio especificados por “EL PATROCINADOR” o por PPD.

Honorarios del Comité de Ética (CE): se define como CE Central el elegido como tal por “EL PATROCINADOR” y a quien PPD somete documentos en nombre de los centros

will be communicated to “THE INSTITUTE” after the first year. For any questions regarding enrollment of patients over this amount, contact your Observational Study monitor. “THE INSTITUTE” will be expected to apply best efforts for enrollment as provided for under the Agreement.

The Study shall be payable as follows:

Cost per Subject: “THE INSTITUTE” will be paid per completed subject based on the rates set forth in the Budget, less ten percent (10%) withholding. Payments will be made on a semiannual basis in US dollars payable at the exchange rate published in the Official Gazette of the Federation on the day that said payment is made and will be based on completed visits verified in the subject electronic case report forms (eCRFs).

Study Start-up Fee: A one-time non-refundable payment of \$950.45 payable at the exchange rate published in the Official Gazette of the Federation on the day that said payment is made for Study start-up activities will be payable to “THE INSTITUTE” upon confirmation of IRB approval, full execution of the Agreement, and completion of any pre-Study requirements as specified by “THE SPONSOR” or PPD.

IRB Fees: Central IRB is defined as the IRB selected by “THE SPONSOR”, and to whom PPD is making submissions on behalf of sites using this Central IRB. Central IRB fees will

Dms

que utilizan dicho CE Central. Las tasas del CE Central le serán reembolsadas directamente a éste por PPD. Las tasas del CE Local serán enviadas por "EL INSTITUTO" y reembolsadas a este directamente por "PPD", "EL PATROCINADOR" o el representante de "EL PATROCINADOR" a la recepción de las facturas correctas y desglosadas.

Conservación y archivo de registros: "EL INSTITUTO" recibirá una aportación única de \$375.02 dólares estadounidenses pagaderos al tipo de cambio publicado en el Diario Oficial de la Federación el día que se realice dicha aportación por la conservación y el archivo de registros, de conformidad con lo dispuesto en el presente Convenio. A "EL INSTITUTO" se le abonará tal importe a la ejecución del presente Convenio, la confirmación de la reunión y aprobación del CE Local, y al cumplimiento de los requisitos previos al Estudio según lo especificado por el Patrocinador, PPD o la persona que éste designe.

Uso de equipo: Se suministrará al Sitio [1 tableta modelo Samsung Galaxy Tab A 9.7" SM-T555NZKAXEF, valor aproximado 272 dólares] ("Equipo") gratuitamente, en depósito, con el fin exclusivo de la realización en el Sitio de las actividades necesarias para el Estudio indicadas en el Protocolo, nunca para otra finalidad. "EL INVESTIGADOR" recibe y acepta el Equipo en tales condiciones y:

- A. Garantizará que el Equipo lo utilice personal calificado formado bajo su dirección, de acuerdo con el Protocolo;
- B. Garantizará que el Equipo se utilizará únicamente para este Estudio, de forma apropiada y en cumplimiento del uso previsto del Equipo;

be reimbursed directly to the IRB by PPD. Local IRB Fees will be submitted by "THE INSTIUTE" and reimbursable directly to the Institution upon the receipt of correct and itemized invoices by "PPD"/"THE SPONSOR"/"THE SPONSOR's" designee.

Record Storage and Archiving: A one-time record storage and archiving fee of \$375.02 payable at the exchange rate published in the Official Gazette of the Federation on the day that said payment is made will be paid to the Institution for purposes of compliance with this Agreement. "THE INSTITUTE" will be paid this fee upon execution of this Agreement, confirmation of IRB meeting and approval, and completion of pre-Study requirements as specified by Sponsor or PPD/its designee.

Equipment Usage: [1 Tablet model Samsung Galaxy Tab A 9.7" SM-T555NZKAXEF, approximate value \$272] ("Equipment") will be supplied to the Site on free bailment solely for purpose of the Site performing activities necessary for the Study as set forth in the Protocol and for no other purpose. "THE INSTITUTE" receives and accepts the Equipment on such basis and will:

- A. Ensure that the Equipment will be used under the direction of the Principal Investigator by trained qualified personnel, in accordance with the Protocol;
- B. Ensure that the Equipment will be used only for this Study in an appropriate way and in compliance with the normal intended use of the Equipment;

oms

C. Proporcionará un entorno apropiado, espacio y soporte técnico para el Equipo;

D. Mantendrá el Equipo en el Sitio, sin asignarlo a terceros, ni siquiera temporalmente, ni previo pago ni de forma gratuita, y conservará el equipo suministrado en depósito libre de gravámenes o cargas;

E. Notificará **“EL PATROCINADOR”** cualquier uso fraudulento no autorizado, pérdida, robo, daño o mal funcionamiento del Equipo en los dos (2) días laborables siguientes a su conocimiento, y en caso de robo o pérdida, el Sitio presentará un reporte oficial a la autoridad pública pertinente en los dos (2) días laborables siguientes a su conocimiento; y,

F. Devolverá o desechará el Equipo siguiendo las instrucciones de **“EL PATROCINADOR”** o **“PPD”** cuando se complete o dé por terminado el Estudio, o antes si existen motivos para hacerlo. El Equipo que se devuelva estará en buen estado, salvo por señales de uso normal.

“PPD” se ocupará, en nombre de **“EL PATROCINADOR”** y sin coste para el Sitio, del transporte, la instalación (si procede) y la recogida del Equipo.

“EL PATROCINADOR” y **“PPD”** se reservan el derecho de recoger el Equipo si lo ha usado indebidamente **“EL INVESTIGADOR”** u otra parte en su nombre.

Como custodio del Equipo, el Sitio asume la responsabilidad por cualquier daño que pueda

C. Provide appropriate environment, space and support for the Equipment;

D. Retain the Equipment at the Site, not assign the Equipment to third parties, even temporarily, either in return for payment or free of charge and keep the Equipment provided on bailment clear of any liens or encumbrances;

E. Notify **“THE SPONSOR”** of any fraudulent, unauthorized use, loss, theft or damage to or malfunction of the Equipment within two (2) working days of the occurrence, and in the event of theft or loss, the Site shall submit an official report to the relevant public authority within two (2) working days of the occurrence, and ; and,

F. Return or dispose of the Equipment as instructed by **“THE SPONSOR”** or **“PPD”** upon completion or termination of the Study or earlier if the grounds exist for doing so. Equipment that is returned shall be in good condition, normal wear and tear excepted.

“PPD”, on behalf of **“THE SPONSOR”**, shall arrange, at no cost to the Site, for the Equipment to be transported, installed (if applicable) and collected.

“THE SPONSOR” and **“PPD”** reserve the right to collect the Equipment if it has been used improperly by **THE INVESTIGATOR**, or other party on its behalf.

As custodian of the Equipment, the Site assumes liability for any damage that may be

Handwritten signatures in black ink, including a stylized signature on the left and a more legible signature on the right.

Dms

causarse a las personas u objetos que posee, o pertenecientes a terceros, que pueda causar el uso indebido o incorrecto del Equipo o como resultado de conducta dolosa o negligencia grave, y se compromete a eximir de responsabilidad a "EL PATROCINADOR" a este respecto.

En caso de daño irreparable o robo del Equipo, "PPD", en nombre de "EL PATROCINADOR", se ocupará de su sustitución sin coste adicional para el Sitio, a menos que se deba a conducta dolosa o negligencia grave de "EL INVESTIGADOR" será totalmente responsable.

Aportación final: El pago final con la retención del diez por ciento (10%) se abonará a la conclusión de la visita de cierre y previa recepción de lo siguiente: (i) toda la documentación del Estudio; (ii) todas las fomas electrónicas de reporte de caso y discrepancias cumplimentadas y corregidas, y (iii) todas las aclaraciones solicitadas por "PPD" o por "EL PATROCINADOR" en relación con los datos o los registros del Estudio.

No se atenderá ninguna otra solicitud de financiación sin la previa autorización por escrito del Patrocinador o PPD.

caused to people or objects in its possession, or belonging to third parties, that may be caused by improper or incorrect use of the Equipment, or as a result of willful misconduct or gross negligence, undertaking to keep the Sponsor harmless in this respect.

In the event of irreparable damage or theft of the Equipment, "PPD", on behalf of "THE SPONSOR", shall arrange for its replacement without additional cost for the Site, unless this is the result of willful misconduct or gross negligence on the part of "THE INVESTIGATOR", in which case "THE INVESTIGATOR" shall be wholly liable.

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

No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of Sponsor or PPD.

DMS

Exhibit D: Authorization from relevant Committees.

Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 07 DE DICIEMBRE DE 2016

DRA. DEBORAH MARÍA MARTÍNEZ BAÑOS
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DEPTO. DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el COMITÉ DE INVESTIGACIÓN, así como el COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"ESTUDIO MUNDIAL OBSERVACIONAL PROSPECTIVO, NO INTERVENCIONISTA, DE LA PRESENTACIÓN, LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO Y LOS RESULTADOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: EL ESTUDIO INSIGHT-MM"
REF. 2089

Así mismo se han revisado y aprobado los siguientes documentos:

1. Protocolo NSMM-5001, versión 1.0, fechada el 12 de Febrero de 2016. En español.
2. Forma de Consentimiento Informado del paciente, versión: México_Español_ICF_Versión_1.2_06Jun2016_Martinez Baños_Sitio 35005.
3. Autorización para la recolección de datos de parejas embarazadas. Formato de Consentimiento Informado, versión: México_Español_ICF_Pareja embarazada_Versión_1.1_12Sep2016_Martinez Baños_Sitio 35005.
4. Cuestionario EORTC QLQ-MY20, Copyright 1999 EORTC Study Group on Quality of Life, en español para México
5. Cuestionario EORTC QLQ-C30 Versión 3.0, QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group, en español para México.

Avenida Vasco de
Quiroga No. 15
Colonia Belisario
Dominguez Sección XVI
Delegación Iztapalapa
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel. (52) 54870900
www.incmn22.mx

1

Approved for signature-Contract Specialist-YD 06Oct2017

Om



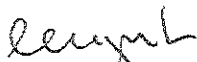
INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

6. TSQM-9, Cuestionario sobre la satisfacción con el medicamento (versión española del TSQM).
7. Cuestionario de afectación de las actividades y la productividad en el trabajo: Salud general V2.1 (WPAI:GH), 31/May/2015, en español para México
8. Cuestionario de Salud EQ-5D-5L, Versión en español para México. Mexico (Spanish) © 2009 EuroQol Group 5Q-5DTM.
9. Encuesta de referencia para los pacientes, versión 2, 3/22/16.
10. Instrucciones para el paciente para completar los cuestionarios iniciales en papel. Estudio INSIGHT sobre el mieloma múltiple.
11. Instrucciones a los pacientes para completar los cuestionarios de seguimiento en el caso de que no puedan completar los cuestionarios de los resultados de percepción subjetiva de los pacientes a través de Internet.

La vigencia de la aprobación termina el día 07 DE DICIEMBRE DE 2017. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedamos de usted.

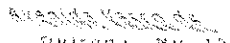
ATENTAMENTE.

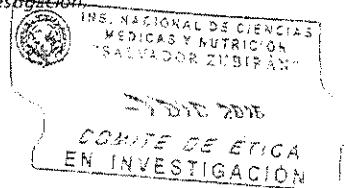

 DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
 PRESIDENTE
 COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


 DR. ARTURO GALINDO FRAGA
 PRESIDENTE
 COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación

CAAS/AGF/MRG


 Colonia Belisario
 Delegación Tlalpan
 Código Postal 14080
 México, Distrito Federal
 Tel. (52) 54870900
 www.incmnsz.mx



Dmb

Anexo F: Carta de delegación de funciones
Annex F: Letter of Delegation of functions

PODER ESPECIAL DE REPRESENTACIÓN

Número de Protocolo: NSMM-5001


Título del estudio observacional: Estudio mundial observacional prospectivo, no intervencionista, de la presentación, las pautas de tratamiento y los resultados en pacientes con mieloma múltiple: el estudio INSIGHT-MM.

Patrocinador: Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Filial en plena propiedad de Takeda
Pharmaceutical Company Limited.
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139
EE.UU.

OIC: PPD Development, LP, sociedad limitada de Delaware y sucesora de PPD Development, LLC, sociedad de responsabilidad limitada de Delaware y su filial, PPD México, S.A. de C.V.
Avenida Paseo de la Reforma No. 505, Piso 37
Col. Cuauhtémoc; Deleg. Cuauhtémoc; C.P.06500
Ciudad de México; MÉXICO

PPD Development, LP, sociedad limitada de Delaware, y sus oficinas en México, PPD México, S.A. de C.V., Av. Paseo de la Reforma No. 505, Piso 37, Col. Cuauhtémoc, Deleg. Cuauhtémoc, CP 06500, Ciudad de México, México (a las cuales se denominará colectivamente, "PPD") están autorizadas a actuar en nombre y representación de Millennium Pharmaceuticals, Inc., para colaborar en la realización del Ensayo Clínico "NSMM-5001 - Estudio mundial observacional prospectivo, no intervencionista, de la presentación, las pautas de tratamiento y los resultados en pacientes con mieloma múltiple: el estudio INSIGHT-MM" ("Estudio Observacional") en México.

Esta colaboración podrá incluir, sin limitarse, ciertas funciones de gestión del Estudio Observacional y los hospitales, instituciones y prestadores de servicios sanitarios, gestión de CRD (Cuaderno de recogida de datos), comité de ética, sometimientos y notificaciones ante las autoridades sanitarias o de otra clase, revisión y actualización de los documentos específicos del Estudio Observacional, negociación y firma de los contratos del Estudio Observacional y sus modificaciones, contratos auxiliares y otros documentos con los

MARÍA INÉS OJEDA PESQUERA

Perito Traductora
Órgano Superior de Control
de la Contaduría Pública

OMB

hospitales, las instituciones, los prestadores de servicios sanitarios y otros terceros pertinentes, en su caso, para la realización del Estudio Observacional de acuerdo con requisitos locales, el suministro de los equipos y materiales necesarios relacionados con el estudio, la firma de todos los documentos necesarios y, en general, la realización de cuantos actos sean necesarios para tal fin, en cumplimiento con los términos y condiciones de la organización de investigación por contrato como proveedor preferente, en el contrato de marco de servicios (CMS) celebrado entre PPD Development, LLC y Takeda Pharmaceuticals International, Inc., de fecha 17 de diciembre de 2013 (el "CMS") y todas las correspondientes órdenes de trabajo derivadas de dicho contrato.

PPD no podrá transmitir a otras personas o entidades este poder especial de representación, que sólo tendrá validez durante la realización del Estudio Observacional arriba indicado, salvo revocación por Millennium Pharmaceuticals, Inc. antes de la finalización del mencionado Estudio Observacional.

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

Firma: [Firma ilegible]
Fecha: [manuscrito] 09 JUNIO 2016
Nombre: Melody Brown
Cargo: Vicepresidente de asuntos regulatorios

Maria Inés Ojeda Pesquera, Perito Traductora autorizada por el H. Tribunal Superior de Justicia del Distrito Federal por acuerdo publicado en el Boletín Judicial de fecha 13 de octubre de 2015, certifico que la anterior traducción del idioma inglés contenida en 2 fojas útiles por su reverso es un juicio fiel y completo.
Ciudad de México, a 25 de agosto de 2017

Maria Inés Ojeda Pesquera
Perito Traductora
Tribunal Superior de Justicia
de la Ciudad de México

Handwritten initials and signatures: "Dms", a stylized signature, and "J2" with a checkmark.