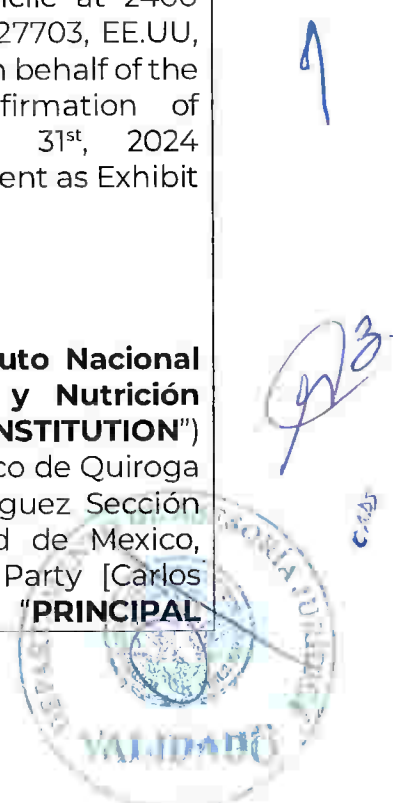


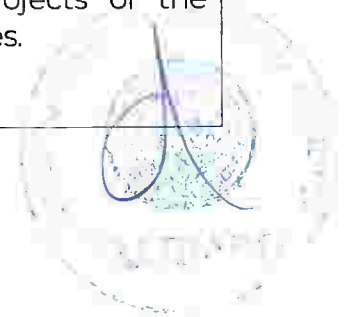
<p align="center"><b><u>CONVENIO DE CONCERTACIÓN            PARA LLEVAR A CABO UN            PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN            CLÍNICA</u></b></p>	<p align="center"><b><u>CLINICAL TRIAL AGREEMENT FOR            THE IMPLEMENTATION OF A            CLINICAL RESEARCH PROTOCOL</u></b></p>
<p><b>TÍTULO DEL PROTOCOLO: 70033093STR3001, “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexián, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo”,</b></p>	<p><b>TITLE OF THE PROTOCOL “A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor XIa Inhibitor, for Stroke Prevention after an Acute Ischemic Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack”</b></p>
<p>El presente Convenio de Concertación (“<b>EL CONVENIO</b>”) se celebra por una parte por <b>JANSSEN RESEARCH &amp; DEVELOPMENT, LLC</b>, con domicilio en 920 Route 202 South Raritan, New Jersey 08869 (“<b>EL PATROCINADOR</b>”); a través de <b>IQVIA RDS, INC.</b> (La “<b>CRO</b>”), una organización de investigación clínica con domicilio en 2400 Ellis Road, Durham, NC 27703, EE.UU autorizada para actuar en nombre de <b>EL PATROCINADOR</b> mediante una confirmación de autoridad de fecha 31 de mayo del 2024 adjunto al presente Convenio como Anexo G; and por una segunda parte: el <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</b> (“<b>LA INSTITUCIÓN</b>”) con domicilio en Av. Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de México, México; y por una tercera parte, el <b>Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito</b> (“<b>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>”) con domicilio en Av. Vasco de Quiroga 15,</p>	<p>This Clinical Trial Agreement (the “<b>AGREEMENT</b>”) is entered into by and between <b>JANSSEN RESEARCH &amp; DEVELOPMENT, LLC</b> (hereinafter “<b>SPONSOR</b>”), with domicile at 920 Route 202 South Raritan, New Jersey 08869 through <b>IQVIA RDS, INC.</b> (the “<b>CRO</b>”), a clinical research organization, with domicile at 2400 Ellis Road, Durham, NC 27703, EE.UU, USA, authorized to act on behalf of the <b>SPONSOR</b> by a Confirmation of authority dated May 31<sup>st</sup>, 2024 attached to this Agreement as Exhibit G; y</p> <p>the second Party <b>Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran</b> (the <b>INSTITUTION</b>”) with domicile at Av. Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Dominguez Sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de Mexico, Mexico; and the third Party [Carlos Cantú Brito MD (the “<b>PRINCIPAL</b>”</p>



<p>Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de México, válido a partir de la fecha de la última firma de este CONVENIO por las Partes (la "<b>FECHA DE VIGENCIA</b>").</p> <p>EL PATROCINADOR, LA INSTITUCIÓN y EL INVESTIGADOR PRINCIPAL pueden ser referidos de aquí en adelante como "La PARTE" y colectivamente como "Las PARTES".</p>	<p><b>INVESTIGATOR</b>"), affiliated with the Institution, located at Av. Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Dominguez Sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de Mexico, Mexico; valid as of the date this Agreement is last signed by the Parties (the "<b>EFFECTIVE DATE</b>").</p> <p>SPONSOR, INSTITUTION AND PRINCIPAL INVESTIGATOR may each be referred to herein as a "Party" and collectively as the "Parties".</p>
<p><b>ANTECEDENTES</b></p>	<p><b>RECITALS</b></p>
<p><b>POR CUANTO</b>, EL PATROCINADOR ha solicitado a LA INSTITUCIÓN y al INVESTIGADOR PRINCIPAL que lleven a cabo un estudio de investigación clínica para estudiar el fármaco [Milvexián], (en lo sucesivo "<b>FÁRMACO DEL ESTUDIO</b>"), de acuerdo con el Protocolo 70033093STR3001 (en lo sucesivo el "<b>EL PROTOCOLO</b>") titulado "Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexián, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo" (en lo sucesivo "<b>EL ESTUDIO</b>"), incorporado aquí por referencia como Anexo B, y todas las modificaciones posteriores del PROTOCOLO.</p>	<p>WHEREAS, <b>THE SPONSOR</b> has requested <b>THE INSTITUTION</b> and the <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> to conduct a clinical research study to study the drug [Milvexian], (hereinafter <b>STUDY DRUG</b>), in accordance with the Protocol 70033093STR3001 (hereinafter <b>THE PROTOCOL</b>) entitled "A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor XIa Inhibitor, for Stroke Prevention after an Acute Ischemic Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack" (hereinafter <b>THE STUDY</b>), incorporated herein by reference as Exhibit B, and all subsequent amendments to the <b>PROTOCOL</b>.</p>
<p>A la firma del presente Convenio EL PATROCINADOR, ha revisado que LA INSTITUCIÓN y EL INVESTIGADOR PRINCIPAL cuentan con la pericia, los dispositivos, los recursos y las instalaciones que resultan adecuados para la realización de EL ESTUDIO y están de acuerdo en desarrollar en LA INSTITUCION los procedimientos</p>	<p>At the signing of this Agreement, THE SPONSOR has reviewed that THE INSTITUTION and THEREFORE, THE PRINCIPAL INVESTIGATOR have the expertise, devices, resources and facilities that are adequate for the conduct of THE STUDY at the INSTITUTION and agree to carry out the procedures set forth in THE</p>

A handwritten signature in blue ink is visible on the right side of the page, overlapping the table border. Below the signature is a circular stamp, partially obscured, with the word "CANTU" visible. To the right of the stamp, the letters "CNS" are handwritten.

establecidos en EL PROTOCOLO, cuyas acciones estén dirigidas por EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, de conformidad con los siguientes términos y condiciones.	PROTOCOL, whose actions are directed by the Principal Investigator in accordance with the following terms and conditions.
<b>DECLARACIONES</b>	<b>DECLARATIONS</b>
<b>I. DECLARA LA INSTITUCIÓN POR CONDUCTO DE SU DIRECTOR GENERAL:</b>	<b>I. THE INSTITUTION DECLARES THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:</b>
<p><b>I.1.</b> Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º, 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 7º fracción I; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II y XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador</p>	<p><b>I.1.</b> 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 its area of specialization and related areas at the facilities available for this purpose, with cost-free criteria based on the socioeconomic status of the users, without the recovery quotas undermining its social purpose by providing professional medical, hospital, laboratory and clinical studies services and therefore carries out scientific research activities in the field of Health, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic Law on Federal Public Administration; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV, VII and IX; 6 sections I and II; 7 section I; 9 section V; 37, 39 section IV and 41 of the Law on National Health Institutes and of Articles 3 sections I, II and XIV, and 34 section I of the Organic Statute of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, and of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing Research Projects of the National Health Institutes.</p>



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

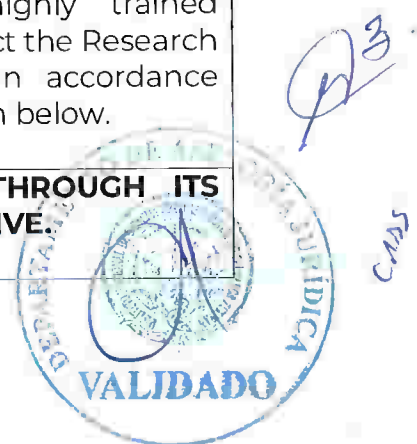
<p>Zubirán, y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.</p>	
<p><b>I.2.</b> Que LA INSTITUCIÓN realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3° fracción IX; 96; 100 fracción VI de la ley general de salud; 3°; 113;114;115;116 y 120 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, así como en las disposiciones contenidas en el reglamento interior de la comisión interinstitucional de investigación en salud y los lineamientos para la administración de recursos de terceros destinados a financiar proyectos de investigación de los institutos nacionales de salud; mediante fondos externos que proporcionan los patrocinadores, mediante la celebración de convenios de concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio de LA INSTITUCIÓN, sino que los administra para financiar proyectos o protocolos de investigación.</p>	<p><b>I.2.</b> That THE INSTITUTION conducts health RESEARCH PROJECTS, pursuant to the provisions in Articles 3 section IX; Articles 96 and 100 section VI of the General Health Act; Articles 3, 113, 114, 115, 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research, as well as in the resolutions contained in the Internal Regulation of the Inter-institutional Health Research Commission and the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing research projects of National Health Institutes; using external funds provided by the Sponsors, by means of Collaboration Agreements, whose objectives do not correspond to the activities of independent service provision because these funds or resources are not part of the INSTITUTION'S assets, but they are administered to finance research projects or protocols.</p>
<p><b>I.3.</b> Que los fondos externos o recursos que LA INSTITUCIÓN percibirá de EL PATROCINADOR para la realización de EL PROTOCOLO de Investigación Científica, no son gravables, toda vez que los mismos son dedicados a la investigación científica en el campo de la salud que realiza este organismo descentralizado, con el fin de mejorar la prestación de los servicios de atención médica de conformidad con el artículo 15</p>	<p><b>I.3.</b> That the external funds or resources that THE INSTITUTION will receive from THE SPONSOR to conduct the scientific research "PROTOCOL, are not taxable, whenever they are dedicated to scientific research in the field of health that is conducted by this decentralized body, to improve the provision of healthcare services in accordance with Article 15 section XV of the Value Added Tax Act in force.</p>

↑  


CMS



<p>fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado en vigor.</p>	
<p><b>I.4.</b> Que la realización del proyecto de investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo titulado <b>“Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexián, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo”</b> El cual describe la naturaleza y alcance y, se añade al presente convenio para referencia.</p>	<p><b>I.4.</b> That the research project will be conducted according to what is stipulated in the Protocol entitled: “A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor XIa Inhibitor, for Stroke Prevention after an Acute Ischemic Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack” which describes the nature and scope of it and is added here for reference.</p>
<p><b>I.5.</b> Que el <b>DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO</b> en su calidad de Director General de <b>“LA INSTITUCIÓN”</b> 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.</p>	<p><b>I.5.</b> That <b>DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO</b>, in his capacity as General Director of <b>“THE INSTITUTION”</b>, has sufficient power to enter into this Collaboration Agreement, pursuant to Article 19, section I of the National Institutes of Health Act 37, 38, and 39 of the Planning Act.</p>
<p><b>I.6.</b> Que LA INSTITUCIÓN tiene su domicilio en la Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México, con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.</p>	<p><b>I.6.</b> That THE INSTITUTION has its address at Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, in Mexico City, with Federal Taxpayer Register INC710101 RH7, which is stated for all the legal effects of the Agreement.</p>
<p><b>I.7.</b> Que LA INSTITUCIÓN cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.</p>	<p><b>I.7.</b> That THE INSTITUTION has the infrastructure and highly trained Investigators to conduct the Research Protocol or Project, in accordance with the terms set forth below.</p>
<p><b>II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO.</b></p>	<p><b>II. THE SPONSOR, THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE.</b></p>



<p><b>II.1.</b> Que Janssen Research and Development, LLC, es una corporación debidamente constituida bajo las leyes de los Estados Unidos de América.</p>	<p><b>II.1.</b> That it is a corporation duly incorporated under the laws of the United States of America</p>
<p><b>II.2.</b> Su objetivo principal lo constituye, entre otros: la fabricación, venta, distribución, importación y exportación, ya sea por cuenta propia o ajena de productos farmacéuticos y medicinales entre otros.</p>	<p><b>II.2.</b> Its main purpose is, among others: the manufacture, sale, distribution, import and export, either for its own account or for the account of others, of pharmaceutical and medicinal products, among others.</p>
<p><b>II.3. A</b> Que <b>EL PATROCINADOR</b> tiene interés en celebrar con <b>LA INSTITUCIÓN</b> el presente <b>CONVENIO</b>, para encomendarle la realización de <b>EL ESTUDIO</b> conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.</p>	<p><b>II.3 A</b> That <b>THE SPONSOR</b> is interested in entering into this Agreement with <b>THE INSTITUTION</b> in order to entrust it with the execution of <b>THE STUDY</b> in accordance with the corresponding project, under the terms indicated below.</p>
<p>Y para efectos de lo anterior, EL PATROCINADOR gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número 243300912XB0047/2024, fechada el día 13 de junio del 2024 signada por el C. José Antonio Sulca Vera, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos; documento en el que se autoriza a LA INSTITUCIÓN como Centro Participante para el desarrollo del Estudio de acuerdo al PROTOCOLO en su versión en español de fecha 02 de noviembre del 2022.</p>	<p>And for purposes of the foregoing, THE SPONSOR managed before the Federal Commission for the Protection Against Health Risks the application for conducting such protocol, which was authorized under the number 243300912XB0047/2024 dated June 13<sup>th</sup>, 2024, signed by José Antonio Sulca Vera Executive Director of Product and Establishment Authorization; document in which THE INSTITUTION is authorized as Participant Center for the development of the Study un accordance with THE PROTOCOL titled dated November 2<sup>nd</sup>, 2022.</p>
<p><b>II.3.B</b> Que <b>EL PATROCINADOR</b>, el 31 de Mayo del 2024, formalizó la Carta de confirmación de Autoridad, con el objeto de que, en calidad de LA CRO monitoree y administre ciertas actividades relacionadas al desarrollo del Estudio.</p>	<p><b>II.3B</b> That <b>THE SPONSOR</b>, on 31 May, 2024 formalized a Confirmation Letter, with the purpose that, as <b>THE CRO</b> monitors and administers certain activities related to the development of the Study .</p>

Handwritten signature in blue ink, possibly "P.B."

Handwritten initials "CMB" in blue ink.



<p><b>“LA CRO”</b> interviene con las facultades que se le confiere en el documento que se anexa al presente Instrumento como <b>Anexo G</b>.</p>	<p>The <b>CRO</b> intervenes with the powers conferred upon it in the document attached to this Instrument as <b>Exhibit G</b>.</p>
<p><b>II.4.</b> Que EL PATROCINADOR tiene pleno conocimiento de que LA INSTITUCIÓN actualmente es un Centro Nacional de Referencia para atención médica de pacientes con COVID-19, por lo que entiende y comprende que el inicio y la ejecución del presente PROYECTO DE INVESTIGACIÓN puede verse impactado en tal situación.</p>	<p><b>II.4.</b> That THE SPONSOR has full knowledge that THE INSTITUTION is currently a National Reference Center for medical care of patients with COVID-19, for which it understands and become aware that the initiation and execution of this RESEARCH PROJECT can be impacted in such a situation.</p>
<p><b>II.5</b> Que EL PATROCINADOR comprende y entiende que, por lo mencionado en la declaración anterior, deberá ajustarse al cumplimiento de las medidas de seguridad extraordinarias para el seguimiento del Estudio.</p>	<p><b>II.5</b> That THE SPONSOR understands and become aware that due to what is mentioned in the previous declaration, it must adjust to the fulfillment of the extraordinary security measures for the follow-up of the Study.</p>
<p><b>III. DECLARA “LA CRO” POR CONDUCTO DE SU APODERADO.</b></p>	<p><b>III. “THE CRO” DECLARES THROUGH ITS REPRESENTATIVE</b></p>
<p><b>III.1</b> Que su representada es una sociedad constituida según las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la escritura pública número 37,152 de fecha 05 de Septiembre de 1997, otorgada ante la fe del Licenciado Francisco de Icaza Dufour notario público número 111 de la Ciudad de México cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio bajo el siguiente número de folio “31224”</p>	<p><b>III.1</b> That the Company is a corporation incorporated under the Laws of the Mexican Republic, which is evidenced by public deed number 37152 dated on September 05 of, 1997 of granted before the faith of the Lic Francisco de Icaza Dufour Notary Public 111 of Mexico City whose first testimony was duly recorded in the Public Registry of Property and Commerce under the following folio number “31224”</p>
<p><b>III.2</b> Que el objeto social de <b>LA CRO</b> es <i>la prestación de todo tipo de servicios de investigación para la industria farmacéutica, biotecnológica y médica. La adquisición, compra, venta, importación, exportación, almacenamiento y distribución de</i></p>	<p><b>III.2</b> That the corporate purpose of <b>THE CRO</b> is to provide contract research services for the pharmaceutical, biotechnological and medical industry. The acquisition, purchase, sale, import, export, storage and distribution of raw materials,</p>

*Handwritten signatures and stamps:*  
 A  
 Q3  
 C-MS  
 [Circular stamp with illegible text]

<p>materias primas, productos terminados y semi terminados y todo tipo de bienes relacionados con los objetos de la sociedad.</p>	<p>finished and semi-finished products and all kinds of goods related to the objects of the company.</p>
<p><b>III.3</b> Que su domicilio se encuentra ubicado en 2400 Ellis Road, Durham, NC 27703, EE.UU. y su Registro Federal de Contribuyentes es <b>56-1323952</b>, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.</p>	<p><b>III.3</b> That its domicile is located in 2400 Ellis Road, Durham, NC 27703 U.S.A, and its Federal Taxpayers Registry is <b>56-1323952</b>, which it indicates for all legal effects of the Agreement.</p>
<p><b>III.4</b> Que el C. <b>Joshua Kesler</b>, en su calidad de Apoderado o Representante Legal, cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en el poder notarial con número de certificado 1437933410, mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.</p>	<p><b>III.4</b> That Mr. <b>Joshua Kesler</b>, in his capacity as Attorney-in-Fact or Legal Representative, has sufficient powers to enter into this Agreement, which are evidenced in power of attorney with certificate number 1437933410 xxx, which have not been revoked, limited or restricted to date.</p>
<p><b>IV. DECLARA EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, POR SU PROPIO DERECHO:</b></p>	<p><b>IV. THE PRINCIPAL INVESTIGATOR ON HIS OWN BEHALF, DECLARES THE FOLLOWING:</b></p>
<p><b>IV.1.</b> Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente CONVENIO.</p>	<p><b>IV.1.</b> That he is an individual with the knowledge, abilities and skills to enter into this Agreement.</p>
<p><b>IV.2.</b> Que actualmente ejerce como Médico General con número de cédula profesional 4371574 y como Neurólogo con número de cédula profesional 76623, certificado por el comité correspondiente, y que posee la experiencia necesaria para llevar a cabo el Estudio de acuerdo al Protocolo y los términos que más adelante se señalan.</p>	<p><b>IV.2.</b> That he currently practices as a general practitioner with license number 4371574 and as a Neurologist with professional license number 76623 certified by the appropriate committee, and that she has the necessary experience to conduct the Study in accordance with the Protocol and the terms outlined below.</p>
<p><b>IV.3.</b> Que conoce el contenido de EL PROTOCOLO, así como de todas y cada una de las disposiciones éticas y normativas a las que tendrá que ajustarse para el desarrollo de ese protocolo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones ni a las Políticas y Lineamientos que rigen en LA INSTITUCIÓN para tales efectos.</p>	<p><b>IV.3.</b> That he is aware of the content of THE PROTOCOL as well as each one of the ethical provisions and regulations which must be followed for the execution of this protocol, pledging not to perform activities contrary to these provisions or the Policies and Guidelines that govern THE INSTITUTION for such purposes.</p>

*Handwritten signature and initials in blue ink, including the number 23 and the name CAS.*





<p><b>V. LAS PARTES" DECLARAN:</b></p> <p><b>V.I.</b> 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.</p>	<p><b>V. THE PARTIES HEREBY DECLARE:</b></p> <p><b>V.I.</b> That they have negotiated in good faith the terms and conditions of this AGREEMENT through their duly authorized representatives, with full knowledge of its legal implications.</p>
<p><b>VI. DEFINICIONES:</b></p> <p><b>VI.I. CONVENIO:</b> Es el instrumento que se celebra entre LA INSTITUCIÓN y EL PATROCINADOR con la participación de EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción IX, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con las atribuciones conferidas a LA INSTITUCIÓN 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.</p>	<p><b>VI. DEFINITIONS:</b></p> <p><b>VI.I. AGREEMENT:</b> Means the instrument signed between THE INSTITUTION and "THE SPONSOR with the participation of THE PRINCIPAL INVESTIGATOR, in accordance with the powers vested in them by Articles 9 of the Organic Law on Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3 section XI, 96, 100 section VI of the General Health Act; 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research and with the powers vested in THE INSTITUTION by Articles 1 and 9 of the Organic Law of the Federal Public Administration; 5; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV; V, VI, VII and IX; 7 section I; 9 section V; 37; 38; 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 and 45 of the Law of National Health Institutes; Articles 3 sections I, II, XIV and 34 section I of the Organic Law of THE INSTITUTION and the provisions contained in the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing RESEARCH PROJECTS of the National Health Institutes.</p>
<p><b>VI.2. INSTITUTION:</b> Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.</p>	<p><b>VI.2. INSTITUTION:</b> Means the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.</p>
<p><b>VI.3. LINEAMIENTOS:</b> Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar PROYECTOS DE</p>	<p><b>VI.3. GUIDELINES:</b> The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources intended for Financing RESEARCH PROJECTS of the National</p>

4

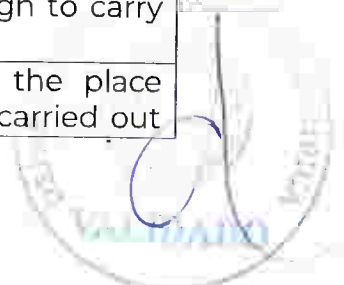
23

CMAS



<p>INVESTIGACIÓN de los Institutos Nacionales de Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.</p>	<p>Health Institutes, valid from November 25, 2010.</p>
<p><b>VI.4. DICTAMEN COFEPRIS:</b> El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (COFEPRIS) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.</p>	<p><b>VI.4. COFEPRIS OPINION:</b> The previous opinion issued by the COFEPRIS of the Secretariat for Health at the beginning of the validity of the Agreement, through its Comisión de Autorización Sanitaria [Health Authorization Committee], based on Articles 14 sections VI; VII; VIII; 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the Regulation of the General Health Act for Health Research.</p>
<p><b>VI.5. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:</b> Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir y el procedimiento que han de seguir el Investigador Principal, la Institución y el respectivo Personal del Estudio.</p>	<p><b>VI.5. PROTOCOL:</b> Document specifying the background and objectives of the study or research to be conducted, clearly describing the methodology and procedure that has to be followed by the Principal Investigator, Institution, and respective Study Staff.</p>
<p><b>VI.6. PATROCINADOR: JANSSEN RESEARCH &amp; DEVELOPMENT, LLC</b> quien firma el <b>CONVENIO</b> y el que proporcionará a <b>LA INSTITUCIÓN</b> los recursos para la realización del Estudio.</p>	<p><b>VI.6. SPONSOR:</b> Means <b>JANSSEN RESEARCH &amp; DEVELOPMENT, LLC</b> signing the Agreement who will provide <b>INSTITUTION</b> with the resources to conduct the Study.</p>
<p><b>VI.7. RECURSOS:</b> Serán las aportaciones que entregará <b>EL PATROCINADOR</b> o en su caso a través de <b>LA CRO</b> a <b>LA INSTITUCIÓN</b> para la realización de <b>"EL ESTUDIO"</b>.</p>	<p><b>VI.7. RESOURCES:</b> Mean the payments that will be made by <b>THE SPONSOR</b> through the <b>"CRO"</b> to <b>THE INSTITUTION</b> to conduct <b>"THE STUDY"</b>.</p>
<p><b>VI.8. EL INVESTIGADOR PRINCIPAL:</b> Será el Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito profesional que estará a cargo de la realización y supervisión del ESTUDIO.</p>	<p><b>VI.8. THE PRINCIPAL INVESTIGATOR:</b> Means Dr. Carlos Cantú Brito who will be in charge of carrying out and supervising THE STUDY.</p>
<p><b>VI.9. PERSONAL DE LA INSTITUCION:</b> Será el personal médico y clínico de apoyo, que LA INSTITUCIÓN asignará para que se lleve a cabo EL ESTUDIO.</p>	<p><b>VI.9. INSTITUTE STAFF:</b> Means medical and clinical support staff that THE INSTITUTION will assign to carry out THE STUDY.</p>
<p><b>VI.10. INSTALACIONES:</b> Será el lugar donde se conduce o ejecuta EL</p>	<p><b>VI.10. FACILITIES:</b> Means the place where THE PROTOCOL is carried out</p>

4  
  
 CMS

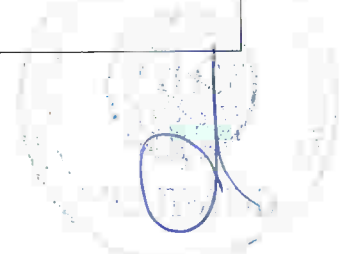


<p>PROTOCOLO, de conformidad a lo establecido en el mismo Protocolo.</p>	<p>or executed, in compliance with what is established in the Protocol.</p>
<p><b>VI.11. SUJETOS DEL ESTUDIO:</b> Será la persona física, elegida como sujetos de la investigación en el estudio, conforme a los criterios de selección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

4

*[Handwritten signature]*

CMS



<p><b>VI.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN:</b>        Son los encargados de aprobar y supervisar EL ESTUDIO, conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.</p>	<p><b>VI.14. RESEARCH COMMITTEES:</b>        Mean those in charge of approving and supervising THE STUDY, in accordance with the Guidelines of the International Conference on Harmonisation (ICH) for Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act for Health Research.</p>
<p><b>VI.15. FARMACO DEL ESTUDIO:</b> Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar EL ESTUDIO, los cuales, serán proporcionados por EL PATROCINADOR, conforme a los límites y pautas establecidas en EL PROTOCOLO.</p>	<p><b>VI.15. STUDY DRUG:</b> Means the drugs, materials and equipment that will be required to conduct THE STUDY, which will be provided by THE SPONSOR, in accordance with the limits and guidelines established in THE PROTOCOL.</p>
<p><b>VI.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL:</b> Tendrá el mismo significado que se define en la sección 11.3 a continuación.</p>	<p><b>VI.16. CONFIDENTIAL INFORMATION:</b> has the same meaning as defined in section 11.3 below.</p>
<p><b>VI.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL ESTUDIO:</b> Será el derecho que tiene Las PARTES para Publicar los resultados del Estudio, de acuerdo con el PROTOCOL, los términos de la sección 11.5 Publicación y cualquier ley aplicable, incluyendo, pero no limitándose a las disposiciones del artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y las disposiciones de la sección 13.3 del presente CONVENIO.</p>	<p><b>VI.17. PUBLICATION OF THE RESULTS OF THE STUDY:</b> It will be the right of THE PARTIES to publish the results of the Study in accordance with the PROTOCOL, the terms of section 11.5 Publication and any applicable laws, including but not limited to the provisions of Article 120 of Regulation of the General Health Act for Health Research and the provisions of section 13.3 of the AGREEMENT.</p>
<p><b>VI.20. SECRETARÍA:</b> A la Secretaría de Salud.</p>	<p><b>VI.20. SECRETARIAT:</b> The Ministry of Health.</p>
<p><b>VI.24. ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR EL CONVENIO(CRO):</b> IQVIA RDS Inc. persona moral contratada por el Patrocinador, a la cual se le transfiere mediante un Convenio, una o más de las actividades respecto a las investigaciones en salud que se patrocina en el país. La responsabilidad de todas las</p>	<p><b>VI.24. CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION (CRO):</b> IQVIA RDS Inc. company contracted by the Sponsor, to whom one or more activities regarding health research that is sponsored in the country via a contract. The responsibility for all activities remains with THE SPONSOR.</p>

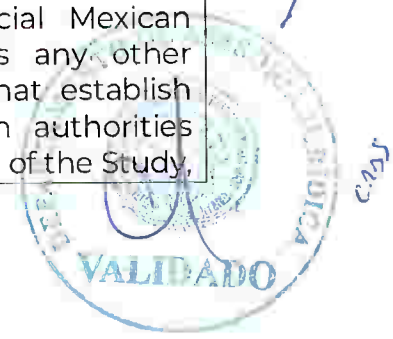
Handwritten signature and initials in blue ink, including a large signature and the letters "CNS" written vertically.



<p>actividades permanece con EL PATROCINADOR.</p>	
<p>Que en este acto comparecen LAS PARTES, quienes se reconocen mutuamente la personalidad con que se ostentan, con la intención de quedar legalmente obligados bajo los términos del presente instrumento, y por lo tanto proceden a celebrar el presente CONVENIO, de conformidad con las siguientes:</p>	<p>That the appearing PARTIES reciprocally recognize the capacity by which they are legally bound under the terms of this agreement, and therefore proceed to sign this AGREEMENT, in accordance with the following:</p>
<p><b>POR LO TANTO</b>, en virtud de las promesas, de los acuerdos y de los compromisos mutuos expresados en el presente, LAS PARTES acuerdan lo siguiente:</p>	<p><b>THEREFORE</b>, by virtue of the promises, agreements and mutual commitments stated herein, the PARTIES agree to the following:</p>
<p style="text-align: center;"><b>CLÁUSULAS</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>CLAUSES</b></p>
<p><b>1.- OBJETO:</b> En virtud de que LAS PARTES han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), número 243300912XB0047/2024 con fecha de aprobación 13 de junio del 2024, el cual, se adjunta al presente CONVENIO como Anexo A, LA INSTITUCION se compromete a llevar a cabo EL ESTUDIO conforme a lo establecido estrictamente en EL PROTOCOLO, mediante los recursos que le proporcione EL PATROCINADOR, los que en ningún caso formarán parte del patrimonio de LA INSTITUCIÓN, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.</p>	<p><b>1.- PURPOSE:</b> Given that THE PARTIE" have obtained the prior opinion of the COFEPRIS, number 243300912XB0047/2024 with approval date June 13<sup>th</sup>, 2024, which is attached to this Collaboration Agreement as Exhibit A, THE INSTITUTION commits to conduct the scientific research "STUD" according to what is strictly established in THE PROTOCOL, by means of the resources provided by THE SPONSOR, which in no case shall be part of the patrimony of THE INSTITUTION, and shall only be under the administration of the same for the agreed purpose, in the terms specified below.</p>
<p><b>2.</b> LAS PARTES acuerdan que EL ESTUDIO será conducido de acuerdo al EL PROTOCOLO y de acuerdo con Ley General de Salud en Materia e Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales aplicables, incluyendo Leyes, Reglamentos, Normas Oficiales</p>	<p><b>2.</b> THE PARTIES agree that THE STUDY will be conducted according to the PROTOCOL, and in accordance with all applicable legislation, including Laws, Regulations, Official Mexican Regulations, as well as any other criterion or provision, that establish the competent Mexican authorities involved in the execution of the Study,</p>

4

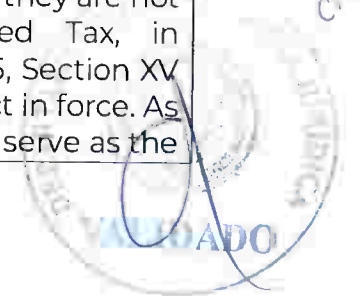
*[Handwritten signature]*



<p>Mexicanas, así como cualquier otro criterio o disposición que establezcan las autoridades mexicanas competentes involucradas en la conducción del Estudio, así como las regulaciones y guías internacionales relevantes, tales como los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, las leyes y regulaciones aplicables sobre la implementación de las buenas prácticas clínicas en la conducción de estudios clínicos de productos medicinales para uso humano, las guías y normas sobre las buenas prácticas clínicas (por ejemplo, las reglas del Consejo Internacional sobre Armonización [ICH]) y todas las directrices y regulaciones nacionales e internacionales en la materia.</p>	<p>as well as the relevant international regulations and guidelines, such as the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, applicable laws and regulations on the implementation of good clinical practice in the execution of clinical studies on medicinal products for human use, the guidelines and standards on good clinical practice (e.g., the rules of the International Council on Harmonisation [ICH]) and all national and international regulations on the matter.</p>
<p>Cualquier modificación a EL PROTOCOLO que proponga alguna de LAS PARTES, deberá ser por escrito y aprobada por EL PATROCINADOR y contar previamente con la autorización de los respectivos Comités de Ética en Investigación y COFEPRIS, si así se requiere previa ejecución.</p>	<p>Any modification to THE PROTOCOL proposed by any of THE PARTIES must be made in writing and approved by THE SPONSOR and have secured prior authorization from the corresponding Committees and COFEPRIS if required prior to its implementation.</p>
<p><b>3. MONTO DE LA APORTACIÓN:</b> EL PATROCINADOR entregará a LA INSTITUCIÓN los RECURSOS para llevar a cabo EL PROTOCOL", conforme a los montos y plazos establecidos en el Presupuesto y Calendario de Pagos estipulados en el Anexo C, que forma parte integrante del presente CONVENIO.</p>	<p><b>3. PAYMENT:</b> THE SPONSOR will give THE INSTITUTION the resources to conduct THE PROTOCOL, in accordance with the amounts and time periods established for the use of resources set forth in Exhibit C, which is an integral part of this AGREEMENT.</p>
<p>Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio de "LA INSTITUCIÓN", 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</p>	<p>These resources are considered external funds and not the Property of "THE INSTITUTION", therefore they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the Value Added Tax Act in force. As such, this Agreement will serve as the</p>

9  

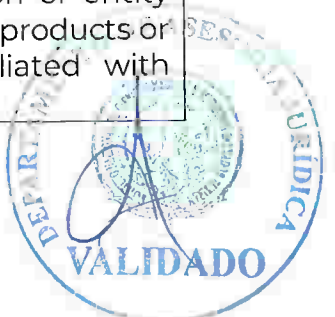

CAS



<p>en vigor, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los recursos que EL PATROCINADOR entregue a LA INSTITUCIÓN para llevar a cabo "EL ESTUDIO.</p>	<p>amplest receipt allowed by law, corresponding to all RESOURCES that THE SPONSOR provides to THE INSTITUTION to conduct THE PROTOCOL.</p>
<p>Las partes reconocen que los bienes adquiridos por LA INSTITUCION con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio de LA INSTITUCION, mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.</p>	<p>The parties recognize that the goods acquired by the INSTITUTION with resources from third parties, will be part of the patrimony of the INSTITUTION, which must be duly inventoried and safeguarded in accordance with the regulations in force.</p>
<p>El monto máximo de honorarios por SUJETO DEL ESTUDIO será establecido en el Anexo C. Los montos acordados en el Anexo C (Presupuesto y Calendario de Pagos) incluyen todos y cada uno de los gastos, exámenes auxiliares, monto máximo por cada Sujeto del Estudio requeridos para la ejecución de EL PROTOCOLO. EL PATROCINADOR realizará el pago de la aportación, en pesos mexicanos, al tipo de cambio (si aplica) que emita el Banco de México en la fecha que se emita la factura, y esto también se incluirá en el Anexo C .</p>	<p>The maximum amount of fees per Study Subject shall be set forth in Exhibit C. The amounts agreed in Exhibit C (Budget and Payment Schedule) include each and every one of the expenses, ancillary examinations, maximum amount for each Study Subject required for the execution of THE PROTOCOL. THE SPONSOR shall make the payment, in Mexican pesos, at the exchange rate (if applicable) issued by the Bank of Mexico on the date the invoice is issued, and this shall also be included in Annex C.</p>
<p>Los gastos no cubiertos en este CONVENIO estarán sujetos a un análisis previo por parte del PATROCINADOR y, una vez que se hayan aprobado por escrito, se pagarán luego de la presentación del recibo correspondiente.</p>	<p>Expenses not covered in this AGREEMENT shall be subject to prior review by SPONSOR and, once approved in writing, shall be paid upon presentation of the appropriate receipt.</p>
<p>Ninguna disposición contenida en el presente Convenio se interpretará como una obligación o incentivo para que la Institución o el Investigador Principal recomienden a alguna persona o entidad la compra de los productos del Patrocinador o de</p>	<p>Nothing herein shall be construed as an obligation or inducement for the Institution or Principal Investigator to recommend to any person or entity the purchase of Sponsor's products or those of any entity affiliated with Sponsor</p>

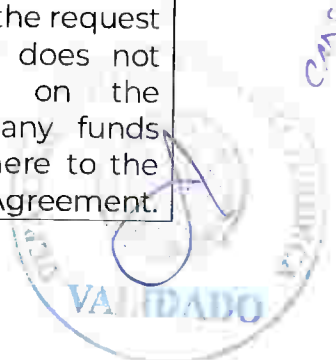
4

*[Handwritten signature]*



<p>cualquier entidad afiliada al Patrocinador.</p>	
<p>El Anexo C del presente CONVENIO, especificará las aportaciones que "EL PATROCINADOR o la persona que esta designe aportarán a LA INSTITUCIÓN, para la ejecución de EL PROTOCOLO. Dichas aportaciones representarán el valor justo de mercado de los costos cubiertos asociados con el Proyecto de Investigación y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.</p>	<p>Exhibit C of this agreement will specify the amounts that THE SPONSOR or designee shall pay the INSTITUTION, for the execution of the Study. Such amounts represent the fair market value for the covered costs associated with the Research Project and not take into account the volume or value of any recommendation or business.</p>
<p>Las aportaciones deben contemplar, como mínimo, los siguientes rubros:</p>	<p>The total amount must include at least the following items:</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gastos indirectos;</li> <li>2) Porcentaje a favor de <b>LA INSTITUCIÓN</b>;</li> <li>3) Gastos de carácter urgente; (en caso de ser aplicable)</li> <li>4) Gastos de operación;</li> <li>5) Adquisiciones de insumos y equipos;</li> <li>6) Gastos de inversión (en caso de ser aplicable);</li> <li>7) Apoyos económicos al personal participante en el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN; (en caso de ser aplicable)</li> <li>8) Contratación de colaboradores (en caso de ser aplicable);</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Indirect costs</li> <li>2) Percentage in favor of <b>THE INSTITUTION</b></li> <li>3) Urgent expenses (where applicable)</li> <li>4) Operating costs</li> <li>5) Purchasing of supplies and equipment (where applicable)</li> <li>6) Costs of investment (where applicable)</li> <li>7) Financial compensation for the staff participating in the RESEARCH PROJECT (where applicable)</li> <li>8) Recruitment of collaborators (where applicable);</li> </ol>
<p>Con fines administrativos internos de la Institución, en el caso de que al término del Estudio exista algún remanente, dicho remanente se asignará al fondo de apoyo del Departamento al que este adscrito el INVESTIGADOR PRINCIPAL. Se reconoce expresamente que esta disposición se incorpora al presente Convenio a solicitud de la INSTITUCIÓN y no impone ninguna obligación al PATROCINADOR. Cualquier fondo abonado por el</p>	<p>In the event of a surplus at the conclusion of the Study, such excess shall be allocated to the support fund of the Department where the PRINCIPAL INVESTIGATOR is assigned. It is expressly acknowledged that this provision is incorporated into the present Agreement at the request of the INSTITUTION and does not impose any obligation on the SPONSOR. Furthermore, any funds paid by Sponsor shall adhere to the dispositions set out in the Agreement.</p>

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten initials]*  
*[Handwritten text]*





Patrocinador deberá ajustarse a las disposiciones establecidas en el presente Convenio.

LAS PARTES acuerdan que las aportaciones que debe cubrir EL PATROCINADOR a LA INSTITUCIÓN por el desarrollo de EL ESTUDIO de acuerdo al PROTOCOLO se deberán efectuar mediante transferencia bancaria a la siguiente cuenta:

THE PARTIES agree that the contributions to be covered by THE SPONSOR to THE INSTITUTION for the conduct of THE STUDY in accordance with the PROTOCOL, must be made by bank transfer to the following account:

<b>NOMBRE DE LA CUENTA</b>	<b>R12NCG INCMNSZ EGR RECURSOS TERC INDUSTRIA FARMACÉUTIC A</b>		<b>ACCOUNT NAME</b>	<b>R12NCG INCMNSZ EGR RECURSOS TERC INDUSTRIA FARMACÉUTI CA</b>
<b>DIRECCIÓN DE LA INSTITUCIÓN:</b>	AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15 COL BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI 14080 TLALPAN CDMX MÉXICO		<b>MANAGEMENT OF THE INSTITUTION:</b>	AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15 COL BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI 14080 TLALPAN CDMX MÉXICO
<b>Banco</b>	GRUPO FINANCIERO HSBC. S.A. INSTITUCIÓN DE BANCA MÚLTIPLE GRUPO FINANCIERO HSBC AV. PASEO DE LA REFORMA NO. 347 COL. CUAUHTÉMOC, DELEGACIÓN		<b>Bank</b>	GRUPO FINANCIERO HSBC. S.A. INSTITUCIÓN DE BANCA MÚLTIPLE GRUPO FINANCIERO HSBC AV. PASEO DE LA REFORMA NO. 347 COL. CUAUHTÉMOC, DELEGACIÓN

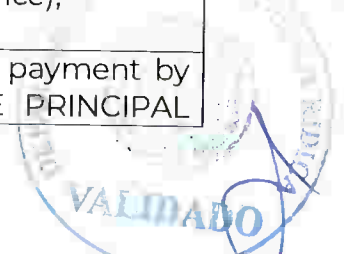


CRAS

	CUAUHTÉM OC					CUAUHTÉMO C
<b>Sucursal</b>	3947 MCI HOSPITAL NUTRICIÓN					3947 MCI HOSPITAL NUTRICIÓN
<b>Número de Plaza:</b>	180 MÉXICO CDMX					180 MÉXICO CDMX
<b>N. de cuenta</b>	4069475408					<b>Account no.</b> 4069475408
<b>Clave Bancaria estandarizada</b>	0211800406947 54087					<b>Standardised bank code</b> 021180040694 754087
<b>Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable)</b>	BIMEMXMM					<b>Swift for foreign operations (if applicable):</b> BIMEMXMM
<b>R.F.C DE LA INSTITUCION N.:</b>	INC710101RH7					<b>R.F.C. OF THE INSTITUTION N.:</b> INC710101RH7
<p>Las partes acuerdan que, en caso de requerirlo, LA INSTITUCION, podrá actualizar los datos bancarios referidos, mediando aviso por escrito a EL PATROCINADOR o a quién legalmente le represente.</p>			<p>The parties agree that, in case it is required, THE INSTITUTION may update the referred bank data, by means of a written notice to THE SPONSOR or whoever legally represents him/her.</p>			
<p>Al realizar la transferencia EL PATROCINADOR se compromete a:</p>			<p>In performing the transfer, THE SPONSOR undertakes to:</p>			
<p>a) Indicar el número de Convenio o número de factura (en caso de haberla solicitado por anticipado);</p>			<p>a) Indicate the Agreement number or invoice number (if requested in advance);</p>			
<p>b) Enviar el comprobante por correo electrónico a EL</p>			<p>b) Send the proof of payment by email to the THE PRINCIPAL</p>			

Handwritten signature and initials in blue ink.

C/145



<p>INVESTIGADOR PRINCIPAL y al siguiente contacto financiero en LA INSTITUCIÓN: <a href="mailto:fondos.especiales.investigacion@incmnsz.mx">fondos.especiales.investigacion@incmnsz.mx</a></p>	<p>INVESTIGATOR and the following financial contact at THE INSTITUTION <a href="mailto:fondos.especiales.investigacion@incmnsz.mx">fondos.especiales.investigacion@incmnsz.mx</a></p>
<p>c) Indicar nombre, correo y teléfono de la persona a la que se le enviará los archivos del complemento de pago, una vez recibido el mismo. Dicha información deberá ser enviada al siguiente correo electrónico: <a href="mailto:lourdes.martinezl@incmnsz.m">lourdes.martinezl@incmnsz.m</a>  <u>X.</u></p>	<p>c) Indicate the name, email and telephone number of the person to whom the files of the payment receipt (<i>complemento de pago</i>) will be sent, once it has been received. This information must be sent to the following email address: <a href="mailto:lourdes.martinezl@incmnsz.m">lourdes.martinezl@incmnsz.m</a>  <u>X.</u></p>
<p>Ni LA INSTITUCIÓN ni EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, facturarán a un tercero por ningún FÁRMACO DEL ESTUDIO u otro elemento o servicio provisto por EL PATROCINADOR en relación con la ejecución de EL PROTOCOLO, ni por ningún otro servicio provisto a los SUJETOS DEL ESTUDIO en relación con EL ESTUDIO para el cual, se estableció el detalle del presupuesto en el Anexo C.</p>	<p>Neither THE INSTITUTION nor THE PRINCIPAL INVESTIGATOR, will bill a third party for any STUDY DRUG or other item or service provided by SPONSOR in connection with the execution of THE PROTOCOL, nor for any other service provided to STUDY SUBJECTS in connection with THE STUDY for which, budget details are set forth in Exhibit C.</p>
<p>Las partes podrán emitir informes, según lo requerido por ley, o podrán divulgar información sobre las aportaciones establecidas en el presente CONVENIO, atendiendo a la normatividad que sobre la materia les sea aplicable a cada una de éstas o en el caso de que así la requiera, alguna autoridad competente que la haya requerido.</p>	<p>The parties may issue reports, as required by law, or may disclose information on the contributions established in this AGREEMENT, in accordance with the regulations applicable to each of them or in the event that it is required by any competent authority.</p>
<p><b>4. Realización de EL ESTUDIO:</b></p>	<p><b>4. Performance of the Study:</b></p>
<p><b>4.1.</b> LAS PARTES, acuerdan tomar todas las medidas necesarias y hacer uso de su experiencia profesional, para la realización del Estudio y su supervisión de conformidad con el PROTOCOLO, con todos los requerimientos legales y regulatorios, y los términos y condiciones del</p>	<p><b>4.1.</b> THE PARTIES agree to take all measures necessary and to employ their professional experience in order to conduct the Study in accordance with the PROTOCOL, all applicable legal and regulatory requirements, the identified timelines and with the terms and conditions of this</p>



presente CONVENIO, que deberán ser respetados por cada una de ellas en el ámbito de su competencia.

LAS PARTES acuerdan que EL PATROCINADOR verificó previamente que EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y LA INSTITUCIÓN cuentan con los recursos técnicos, humanos y con las instalaciones adecuadas para la realización del Estudio.

**LAS PARTES** acuerdan que en caso de que el **INVESTIGADOR PRINCIPAL** deje de trabajar para **LA INSTITUCIÓN**, éste deberá informarle por escrito a ésta y a **EL PATROCINADOR**, su imposibilidad de seguir al frente de la ejecución de **EL PROTOCOLO**; con por lo menos 60 días de anticipación, sugiriendo a uno o dos profesionales que estén en posibilidad de sustituirlo. **LAS PARTES** acuerdan que será **EL PATROCINADOR** el que apruebe quién puede sustituirlo, es decir, **EL PATROCINADOR** se reserva el derecho de aprobar al nuevo **INVESTIGADOR PRINCIPAL** y será este el responsable de realizar las actualizaciones sanitarias que se requieran para continuar con la ejecución del **PROTOCOLO**. El nuevo **INVESTIGADOR PRINCIPAL**, deberá aceptar los términos y condiciones del presente **CONVENIO**. Si el **PATROCINADOR** no aprueba al nuevo **INVESTIGADOR PRINCIPAL**, podrá rescindir el presente **CONVENIO** según lo establecido en el apartado de Terminación (sección 5, más adelante), en cuyo caso se discutirán con la **INSTITUCIÓN** las medidas necesarias para hacer efectiva la decisión del Patrocinador.

En caso de que **EL INVESTIGADOR** requiera ausentarse temporalmente

**AGREEMENT**, which shall be respected by each of Party within the scope of their respective competence.

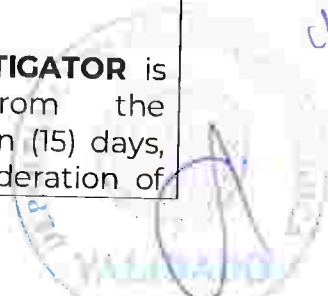
The **PARTIES** agree that the **SPONSOR** has previously verified that the **PRINCIPAL INVESTIGATOR** and the **INSTITUTION** are responsible for having adequate facilities and technical and human resources for conducting the Study.

**THE PARTIES** agree that in the event that the **PRINCIPAL INVESTIGATOR** stops working for **THE INSTITUTION**, he/she shall inform the **INSTITUTION** and **THE SPONSOR** in writing of his/her inability to continue in charge of the execution of **THE PROTOCOL**, at least 60 days in advance, suggesting one or two professionals who may be able to replace him/her. **THE PARTIES** agree that **THE SPONSOR** will be the one to approve who can replace him/her, that is to say, **THE SPONSOR** reserves the right to approve the new **PRINCIPAL INVESTIGATOR** and he/she will be responsible for making the sanitary documentation updates required to continue with the execution of the **PROTOCOL**. The new **PRINCIPAL INVESTIGATOR** must accept the terms and conditions of this **AGREEMENT**. If the **SPONSOR** does not approve the new **PRINCIPAL INVESTIGATOR**, the **SPONSOR** may terminate this **AGREEMENT** as established in the Termination section (section 5, below), in which case the measures necessary to make the Sponsor's decision effective will be discussed with the **INSTITUTION**.

If the **PRINCIPAL INVESTIGATOR** is temporarily absent from the Institution for up to fifteen (15) days, shall submit to the consideration of

4  
g

CAS



<p>de <b>LA INSTITUCIÓN</b> por un plazo de hasta quince (15) días naturales, deberá poner a consideración de <b>EL PATROCINADOR</b> la designación del <b>SUB o CO INVESTIGADOR</b> que se quedará a cargo temporalmente de la ejecución de "EL <b>ESTUDIO</b>, el cual, deberá ser aprobado previamente por <b>EL PATROCINADOR y LA INSTITUCIÓN</b>.</p>	<p>THE <b>SPONSOR</b> the designation of the SUB or CO <b>INVESTIGATOR</b> who will be temporarily in charge of the execution of The <b>STUDY</b> the Institution will appoint a sub-investigator to temporarily supervise the Study on behalf of the <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> ("Sub-Investigator") which shall be previously approved by <b>SPONSOR and INSTITUTION</b>.</p>
<p><b>4.2. LAS PARTES</b> acuerdan que en el supuesto de que se realice un estudio a ciegas acuerdan mantener el enmascaramiento del <b>Fármaco del Estudio</b>, ajustándose a los términos establecidos en este Convenio.</p> <p><b>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> comprende que los códigos de aleatorización se revelarán una vez concluido el Estudio y con posterioridad al cierre de la base de datos por parte de <b>EL PATROCINADOR</b>. En estudios multicéntricos se requiere la totalidad de los datos de todos los centros antes de que el Estudio pueda considerarse concluido. Si, ante una emergencia médica, <b>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> debiera abrir el código de un sujeto específico, el <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> acuerda notificar tal circunstancia de inmediato a <b>EL PATROCINADOR</b>.</p>	<p><b>4.2.</b> The <b>PARTIES</b> agree that in the event of a blinded study, to maintain the blinding of the Study Drug, in accordance with the terms established in this Agreement.</p> <p>The <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> understands that the randomization codes will be released upon completion of the Study and finalization of the database by the <b>SPONSOR</b>. For multicenter studies, data from all of the centers are required before the Study can be considered completed. Should a medical emergency occur requiring the <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> to break the code for a specific subject, the <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> agrees to notify the <b>SPONSOR</b> immediately.</p>
<p><b>4.3. EL INVESTIGADOR PRINCIPAL y LA INSTITUCIÓN</b> acuerdan que el <b>Fármaco del Estudio</b>, los materiales, el equipo o la documentación proporcionado por "<b>EL PATROCINADOR</b>", sea por si o a través de la CRO, para la ejecución del estudio, no podrán utilizarse para otro propósito distinto, en estricto cumplimiento con <b>EL PROTOCOLO</b> y con el presente <b>CONVENIO</b>.</p>	<p><b>4.3.</b> Neither the Institution nor the Principal Investigator may use the <b>STUDY DRUG</b>, the materials, equipment, or the documentation provided by the <b>SPONSOR</b>, either on its own or through the CRO, for any purpose other than performance of the Study, in strict accordance with the <b>PROTOCOL</b> and this <b>AGREEMENT</b>.</p>

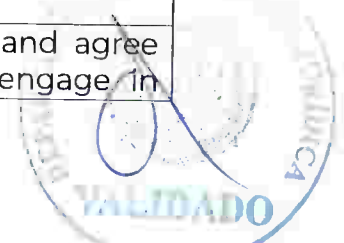
↑

Q3

CMS

<p>Al Concluir el Estudio o en caso de la terminación anticipada de este <b>CONVENIO</b>, EL <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> pondrá a consideración de EL <b>PATROCINADOR</b> el destino del fármaco que no se empleó en el desarrollo de EL <b>PROTOCOLO</b>; para que éste determine si requiere 1) la devolución del Fármaco del Estudio, o en su caso 2) la destrucción del mismo, en ambos casos EL <b>PATROCINADOR</b> correrá con los gastos que se generen.</p>	<p>At the conclusion of the Study or in case of early termination of this <b>AGREEMENT</b>, THE <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> shall submit to THE <b>SPONSOR</b> for consideration the destination of the drug that was not used in the development of THE <b>PROTOCOL</b>; so that THE <b>SPONSOR</b> may determine whether it requires 1) the return of the Study Drug, or 2) its destruction, in both cases THE <b>SPONSOR</b> shall bear the expenses generated.</p>
<p>Ni la <b>INSTITUCIÓN</b> ni el <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> realizarán ni facilitarán ninguna investigación adicional a la contenida en el Protocolo (i) en los Sujetos del Estudio o (ii) en las muestras biológicas recogidas de los Sujetos del <b>ESTUDIO</b> que estén relacionados con la ejecución del <b>PROTOCOLO</b>.</p>	<p>Neither the <b>INSTITUTION</b> nor the <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> shall conduct or facilitate any research in addition to that contained in the Protocol (i) on Study Subjects or (ii) on biological samples collected from <b>STUDY SUBJECTS</b> that are related to the performance of the <b>PROTOCOL</b>.</p>
<p><b>LA INSTITUCIÓN</b>, a través de EL <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>, salvaguardará y almacenará en un lugar seco, seguro y bajo protección el <b>FÁRMACO DEL ESTUDIO</b> y será EL <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> el que lleve la contabilidad del <b>FÁRMACO DEL ESTUDIO</b> recibido por EL <b>PATROCINADOR</b> para aplicarse y administrarse a los <b>SUJETOS DEL ESTUDIO</b> de acuerdo a los requerimientos. EL <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> será quien lleve registros adecuados y asegurará el suministro, manejo, almacenamiento, distribución y uso adecuado del <b>FÁRMACO DEL ESTUDIO</b> y de cualquier otro material proporcionado por "EL <b>PATROCINADOR</b>", incluyendo, pero no limitando a los equipos, de conformidad con EL <b>PROTOCOLO</b>.</p>	<p><b>THE INSTITUTION</b>, through <b>THE PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>, shall safeguard the <b>STUDY DRUG</b> and store it in a safe, dry place, under protection and the <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> shall be responsible to keep the accounting of the <b>STUDY DRUG</b> received by <b>THE SPONSOR</b> to be applied and administered to <b>STUDY SUBJECTS</b> according to the requirements. <b>The PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> shall keep appropriate records and ensure the appropriate supply, handling, storage, distribution and use of the Study Drugs and any other material provided by <b>THE SPONSOR</b>, including, but not limited to, the equipment, in accordance with <b>THE PROTOCOL</b>.</p>
<p>Las Partes reconocen y acuerdan que están dispuestas a participar en</p>	<p>The Parties acknowledge and agree that they are willing to engage in</p>

Handwritten signature and initials in blue ink, including a large 'S' and 'C' and the number '3'.



<p>discusiones de buena fe con respecto a la posibilidad de proporcionar acceso al Fármaco del Estudio a los Participantes del Estudio una vez que este se haya completado. Las Partes reconocen de manera expresa y acuerdan que no existe ninguna obligación de ningún tipo o naturaleza sobre el Patrocinador bajo este Convenio para proporcionar cualquier tipo de acceso al fármaco del Estudio. Las Partes reconocen de manera expresa y acuerdan que esta Sección (y cualquier otro contenido de este Convenio) no constituye en ningún caso un compromiso por parte del Patrocinador de proporcionar cualquier tipo de acceso del Fármaco del Estudio a los Participantes del Estudio una vez finalice. Las Partes reconocen de manera expresa y acuerdan que cualquier decisión futura relacionada con un eventual acceso al Fármaco del Estudio será objeto de un acuerdo escrito separado entre las Partes.</p>	<p>good-faith discussions regarding the possibility of the provision of a post-trial access to the Study Drug to the Study Participants once the Study is completed. It is expressly acknowledged and agreed by the Parties that there is no obligation of any type or nature whatsoever upon the Sponsor under this Agreement to provide any type of post-trial access to the Study Drug. The Parties expressly acknowledged and agreed that this Section (and any other content of this Agreement) does not constitute in any circumstance a commitment by the Sponsor to provide any type of post-trial access of the Study Drug to the Study Participants. The Parties expressly acknowledged and agreed that any future decisions pertaining to an eventual post-trial access to the Study Drug shall be the subject of a separate written agreement between the Parties.</p>
<p><b>4.4.</b> La <b>INSTITUCIÓN</b> y el <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> podrán designar a otras personas y al personal de investigación para colaborar en la realización del Estudio. El Patrocinador tendrá el derecho de aprobar a todo co-investigador o personal asignado por el centro del Estudio. Todos los co-investigadores y el personal del centro del Estudio deberán estar debidamente capacitados y, haber sido designados oportunamente; y se mantendrá un listado actualizado de ellos. El Investigador Principal será responsable de liderar tal equipo de coinvestigadores y de personal de investigación, quienes estarán en todo sentido obligados a cumplir con los mismos términos y condiciones que los acordados por el Investigador</p>	<p><b>4.4.</b> The Institution and the Principal Investigator may appoint other individuals and investigational staff to assist in the conduct of the Study. The Sponsor will have the right to approve every co-investigator or appointed personnel from the Study site. All co-investigators and personnel from the Study site must be adequately qualified, timely appointed and an updated list will be maintained. The Principal Investigator shall be responsible for leading such team of co-investigators and investigational staff, who in all respects, shall be bound to the same terms and conditions as the Principal Investigator under this Agreement. The Institution and the Principal Investigator are responsible for the services performed by their staff and</p>



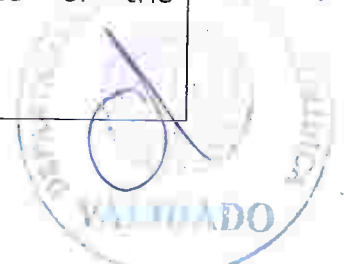
*Handwritten signature*



*Handwritten initials 'CNS'*

<p>Principal conforme al presente CONVENIO. La Institución y el Investigador Principal son responsables por todos los servicios realizados por su personal, y, en particular, se comprometen a que el Estudio sea llevado a cabo por personas competentes. El INVESTIGADOR PRINCIPAL asumirá la responsabilidad de su personal implicado en el estudio. EL PATROCINADOR, pagará por todos los servicios brindados por la INSTITUCIÓN, Y/O POR EL INVESTIGADOR PRINCIPAL y/o por el PERSONAL DE LA INSTITUCION conforme a lo estipulado en el Anexo C.</p>	<p>undertake to have the Study executed by competent persons. The Principal Investigator shall be responsible for its personnel involved in the Study. The Sponsor will pay for all services provided by the Institution and/or by the Principal Investigator and/or by the personnel from the Study site. THE SPONSOR shall pay for all services rendered by the INSTITUTION, AND/OR THE PRINCIPAL INVESTIGATOR and/or by the Institution Staff as stipulated in Exhibit C.</p>
<p>En el caso de que <b>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> utilice los servicios de terceros para conducir el Estudio de acuerdo con el presente CONVENIO deberá validar previamente que a estas personas cuenten con la acreditación requerida para su función en la ejecución de EL PROTOCOLO, e informará de los términos de este CONVENIO. EL INVESTIGADOR PRINCIPAL será responsable de cualquier incumplimiento de este CONVENIO por parte de esas personas.</p>	<p>In the event that <b>Principal Investigator</b> use the services of others to conduct the Study pursuant to this Agreement, Institution and Principal Investigator shall be responsible for ensuring that all have the required accreditation for their role in the execution of the Protocol and are appropriately licensed and credentialed and in compliance with the terms of this Agreement. Principal Investigator shall be liable for any breach of this Agreement by such individuals.</p>
<p>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL y la INSTITUCIÓN harán su mejor esfuerzo para que el personal de Estudio designado asista a todas las capacitaciones realizadas por <b>EL PATROCINADOR</b> o designado para la correcta realización del Protocolo, cumpla los requisitos de seguridad y presentación de informes, y cualquier otra pauta vigente relevante para el Estudio y para la realización del Protocolo.</p>	<p>Institution and Principal Investigator shall use their best efforts to ensure that designated staff attend all trainings conducted by <b>Sponsor</b> or its designee in the proper performance of the Protocol, safety and reporting requirements, and any other applicable guidelines relevant to the Study and performance of the Protocol.</p>

4  
C-145





<p><b>4.5.</b> El Patrocinador será responsable de cumplir previo a la ejecución del presente Convenio, con los procedimientos de autorización, relacionados con la ejecución del Estudio cuyo procedimiento se determina en EL PROTOCOLO; de la misma forma en que será responsable de la preparación, el suministro o la importación del Fármaco del Estudio, y si fuera necesario, de obtener la autorización escrita emitida por las Autoridades Sanitarias competentes antes del inicio del Estudio.</p>	<p><b>4.5</b> The Sponsor will be responsible for complying, prior to the execution of this Agreement, with the fulfillment of the authorization procedures related to the execution of the Protocol; in the same way it shall be responsible for the preparation, supply or import of the Study Drug, and if required, it will for obtaining the written authorization issued by the competent Health Authorities, prior to the start of the Study.</p>
<p><b>4.6. En caso de que EL PATROCINADOR</b> contrate a una CRO, una organización de investigación por contrato, para brindar servicios de asistencia para facilitar la supervisión, el monitoreo y la administración de EL PROTOCOLO por parte de <b>EL PATROCINADOR</b>, de acuerdo con las leyes aplicables y con este CONVENIO, deberá hacerlo del conocimiento de "LA INSTITUCION" y de "EL INVESTIGADOR PRINCIPAL". EL PATROCINADOR, autorizará a la CRO para encargarse de las comunicaciones entre EL PATROCINADOR y LA INSTITUCIÓN y EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, relacionadas con EL ESTUDIO y con este CONVENIO. Previa notificación por escrito al INVESTIGADOR PRINCIPAL, el PATROCINADOR podrá designar a otras organizaciones de este tipo para que sustituyan a la CRO o trabajen con ella en la prestación de dichos servicios para el PATROCINADOR, y la INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL permitirán que dicha CRO cumpla todas y cada una de las obligaciones del PATROCINADOR en virtud del presente CONVENIO.</p>	<p><b>4.6. In the event Sponsor</b> has contracted with CRO, a clinical research organization, to provide support services to facilitate Sponsor's oversight, monitoring and administration of the Study in accordance with applicable laws and with this Agreement, it shall make this know to the Institution and the Principal Investigator. <b>Sponsor</b> has authorized the CRO to handle Sponsor communications with the Institution and Principal Investigator with respect to the Study and this Agreement. Upon written notice to Principal Investigator, Sponsor may designate other such organizations to replace or work with CRO in the performance of such services for Sponsor, and Institution and Principal Investigator will permit such CRO to perform any and all of Sponsor's obligations under this Agreement.</p>
<p><b>5. Plazo y Terminación:</b></p>	<p><b>5. Term and Termination:</b></p>

↑

23



545

<p><u>Plazo del Convenio.</u> El plazo de EL CONVENIO comenzará en la Fecha de la última firma del presente documento y continuará vigente por 3 años. LAS PARTES acuerdan que este período podrá modificarse por acuerdo mutuo por escrito entre ellas, mediante Convenio Modificatorio, siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación, con por lo menos (60) sesenta días naturales previos a la conclusión de su vigencia.</p>	<p><u>Term of the Agreement.</u> The term of the Agreement shall begin on the date this Agreement is last signed by the Parties and continue in force for 3 years . The Parties agree that this period may be modified by mutual written agreement between them, provided that the written notice of the need for its extension is given at least sixty (60) calendar days prior to the end of its term.</p>
<p><b>5.1 Cierre Administrativo Y Financiero Del Estudio:</b> El cierre del Estudio podrá realizarse posterior a la fecha de terminación del presente Convenio, derivado de las últimas revisiones, conciliaciones y ajustes que deba realizar <b>“EL PATROCINADOR”</b> en conjunto con <b>“EL INVESTIGADOR PRINCIPAL”</b> para emitir las contribuciones finales a favor de <b>“LA INSTITUCIÓN”</b> acorde a lo pactado en este CONVENIO. EL PATROCINADOR se compromete a liquidar todas las aportaciones que se realicen hasta el debido cierre del sitio incluso aquellas que se encuentren en tránsito de conformidad con el Anexo C.</p>	<p><b>5.1 Administrative and Financial Closure Of The Study:</b> The closure of the Study may take place after the termination date of this Agreement, derived from the last revisions, reconciliations and adjustments to be made by <b>“THE SPONSOR”</b> together with <b>“THE PRINCIPAL INVESTIGATOR”</b> in order to issue the final contributions in favor of <b>“THE INSTITUTION”</b> according to what is agreed in this AGREEMENT. THE SPONSOR agrees to settle all the contributions made until the site is duly closed, including those in transit in accordance with Exhibit C.</p>
<p><b>5.2 Terminación Anticipada:</b> El presente CONVENIO podrá terminarse de forma anticipada en los siguientes supuestos:</p>	<p><b>5.2 Early Termination:</b> This AGREEMENT may be terminated early in the following cases:</p>
<p><b>a)</b> Por <b>“EL PATROCINADOR”</b> en cualquier momento a su entera discreción, mediante notificación escrita enviada a LA INSTITUCIÓN y/o al INVESTIGADOR PRINCIPAL con quince (15) días de anticipación. “</p>	<p><b>a)</b> By THE SPONSOR at any time at its sole discretion, by written notice sent to THE INSTITUTION and/or the PRINCIPAL INVESTIGATOR fifteen (15) days in advance.</p>
<p><b>b)</b> Por las PARTES en caso de incumplimiento cualquiera de las obligaciones de este CONVENIO de conformidad con lo establecido en la Sección 5.4 a continuación.</p>	<p><b>b)</b> By the PARTIES in the event of a material breach of this Agreement in accordance with the stipulations outlined in Section 5.4 herein.</p>
<p><b>c)</b> Por acuerdo por escrito de “LAS PARTES”.</p>	<p><b>c)</b> By written agreement of the Parties.</p>

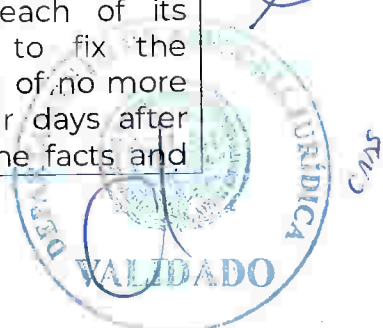
Handwritten signature and initials in blue ink, including the name "C. MAS" written vertically.



<p><b>d)</b> La Institución y el Investigador Principal tras consultar al Patrocinador si dicha terminación es necesaria por motivos de seguridad de los Sujetos del Estudio.</p>	<p><b>d)</b> The Institution and Principal Investigator, after consultation with the Sponsor, if such termination is necessary for safety reasons of the Study Subjects.</p>
<p><b>e)</b> Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.</p>	<p><b>e)</b> For having fulfilled the purpose of the Agreement prior to the expiration of the term of this instrument.</p>
<p><b>g)</b> 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><b>g)</b> Due to any unforeseeable circumstances or force majeure which prevents the execution of the objective of this Agreement for a period of more than six (6) months, in which case, "THE PARTIES" may stipulate whether to extend the Term of the Agreement, once the unforeseeable circumstances or force majeure have ended.</p>
<p><b>5.3</b> En caso de terminación anticipada según el presente, debido a causas diferentes de un incumplimiento sustancial por alguna de LAS PARTES, EL PATROCINADOR se obliga a cubrir las aportaciones que se encuentran pendientes de liquidar, conforme al importe fijado en el Convenio y de acuerdo con el Anexo C. LAS PARTES, realizaran las conciliaciones y dividirán en forma proporcional y equitativa según el trabajo realmente realizado hasta la fecha de terminación anticipada del presente CONVENIO, teniendo en cuenta todos las aportaciones previamente realizadas por EL PATROCINADOR a LA INSTITUCIÓN y/o a EL INVESTIGADOR PRINCIPAL.</p>	<p><b>5.3</b> In the event of early termination hereunder, due to causes other than a material breach by any of the PARTIES, SPONSOR agrees to cover the payments that are pending settlement, in accordance with the amount set forth in the Agreement and in accordance with Exhibit C. THE PARTIES shall make the reconciliations and divide proportionally and equitably according to the work actually performed up to the date of early termination of this AGREEMENT, taking into account all the payments previously made by THE SPONSOR to THE INSTITUTION and/or THE PRINCIPAL INVESTIGATOR.</p>
<p><b>5.4</b> En caso de incumplimiento material de cualquiera de "LAS PARTES", la Parte cumplidora deberá notificar por escrito a la parte incumplida sus obligaciones para que subsane la omisión en un plazo no mayor a treinta (30) días naturales después de ser notificada, exponiendo</p>	<p><b>5.4</b> In the event of material breach of any of "THE PARTIES", 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 thirty (30) calendar days after being notified, stating the facts and</p>

1

23



<p>los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión. Si la Parte incumplidora no ha subsanado el incumplimiento transcurrido treinta (30) días naturales, el presente CONVENIO podrá ser terminado por la Parte cumplidora mediante notificación por escrito sin necesidad de declaración judicial. A los efectos de este Convenio, se considerará que se produce un incumplimiento material si alguna de las partes no cumple con cualquier disposición sustancial y esencial de este acuerdo.</p> <p>Para mayor claridad, los recibos y montos en disputa, no se considerará como un incumplimiento material de este Convenio.</p>	<p>considerations explaining the alleged omission and the actions that it will take to remedy the failure. If the breaching Party has not cured the breach after thirty (30) days this Agreement may be terminated by the non-breaching party by means of a written notification without a judicial declaration. For the purposes of this Agreement, a material breach shall be deemed to occur if either party fails to comply with any substantial and essential provision of this agreement.</p> <p>For avoidance of doubt, the disputed receipts and amounts shall not be deemed to be a material breach of this Agreement.</p>
<p><b>5.5</b> El Patrocinador reembolsará a la Institución los gastos preaprobados y los compromisos no cancelables realizados o contraídos de conformidad con el presente Convenio, antes de que la Institución reciba una notificación de terminación anticipada (deducidos todos los pagos anteriores aplicables realizados por el Patrocinador en virtud del presente Convenio), incluidos los fondos comprometidos previamente de conformidad con el Anexo C que no pueda reembolsarse.</p>	<p><b>5.5</b> The Sponsor shall reimburse the Institution for pre-approved expenditures and non-cancelable commitments made or incurred pursuant to this Agreement, prior to 'the Institution's receipt of a notice of early termination (deducting of all applicable prior payments made by the Sponsor under this Agreement), including any funds previously committed pursuant to Exhibit C that cannot be reimbursed.</p>
<p><b>5.6</b> Una vez que se concluya el Estudio ya sea por la conclusión temprana del Estudio o por terminación anticipada, La Institución y el Investigador Principal, deberán entregar, en el menor tiempo posible, a el Patrocinador o su designado, todos los datos generados como resultado del Estudio, así como todas muestras biológicas obtenidas de acuerdo al Protocolo, si las hubiere.</p>	<p><b>5.6</b> Upon completion of the Study either by early conclusion of the Study or by early termination, the Institution and the Principal Investigator shall deliver, as soon as possible, to the Sponsor or its designee, all data generated as a result of the Study, as well as all biological samples obtained in accordance with the Protocol, if any.</p>
<p><b>6. Control de Aseguramiento y Auditorias de Garantía de Calidad:</b></p>	<p><b>6. Quality Assurance Control and Quality Assurance Audits:</b></p>

Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature and the initials "CMB".



<p><b>“EL PATROCINADOR”</b> se obliga a llevar a cabo el <b>Plan de Monitoreo</b> de <b>“EL PROTOCOLO”</b> con la finalidad de verificar su cumplimiento, bajo el entendido de que dicha obligación es independiente a la de supervisión de <b>“EL INVESTIGADOR”</b>.</p>	<p><b>“THE SPONSOR”</b> undertakes to conduct the Monitoring Plan of <b>“THE PROTOCOL”</b> in order to verify compliance, under the understanding that such obligation is independent of the supervision of <b>“THE INVESTIGATOR”</b>.</p>
<p><b>6.1 “EL PATROCINADOR”</b> conviene con <b>“LA INSTITUCIÓN”</b> que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del Estudio, por lo que <b>“LA INSTITUCIÓN”</b> y <b>“EL INVESTIGADOR PRINCIPAL”</b> facilitarán el acceso a toda información resultante de <b>“EL PROTOCOLO”</b>, incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.</p>	<p><b>6.1 THE SPONSOR”</b> agrees with <b>“THE INSTITUTION”</b> that under its responsibility it will designate qualified personnel, who will be responsible for the control and quality assurance of the Study, so that <b>“THE INSTITUTION”</b> and <b>“THE PRINCIPAL INVESTIGATOR”</b> will facilitate access to all information resulting from <b>“THE PROTOCOL”</b>, including all documents that served as the original source of the information, such as clinical records, images, laboratory reports, etc.</p>
<p><b>6.2 LA INSTITUCIÓN y EL INVESTIGADOR PRINCIPAL,</b> en la medida de sus posibilidades y previa notificación, con al menos diez <b>(10) días hábiles</b> de anticipación a la fecha de visita, a menos que sean circunstancias excepcionales debidamente justificadas, y previa notificación, permitirán a LA CRO, y/o a los representantes de EL PATROCINADOR, con aviso previo razonable, y/o las Autoridades Sanitarias aplicables y/o el Comité de Ética, acceso razonable a las instalaciones y registros médicos de los SUJETOS DEL ESTUDIO que se relacionen directamente con <b>“EL PROTOCOLO”</b> para confirmar que EL ESTUDIO se esté realizando de acuerdo con EL PROTOCOLO y en cumplimiento de las normativas aplicables.</p>	<p><b>6.2 The INSTITUTION and The PRINCIPAL INVESTIGATOR,</b> to the best of their ability and upon prior notice, at least ten (10) working days prior to the visit date, unless exceptional circumstances duly justified, and upon prior notice, shall allow SPONSOR representatives, and/or CRO, with reasonable prior notice, and/or the applicable Health Authorities and/or the Ethics Committee, reasonable access to the facilities and medical records of the STUDY SUBJECTS directly related to <b>The PROTOCOL</b> to confirm that THE STUDY is being conducted in accordance with THE PROTOCOL and in compliance with applicable regulations.</p>

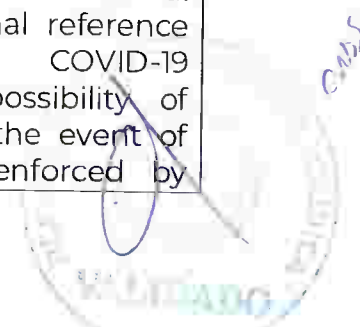
X

2/3



<p><b>6.3 EL INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>", en la medida de sus posibilidades, deberá notificar a <b>"EL PATROCINADOR"</b> dentro de las veinticuatro <b>(24) horas</b> de cualquier solicitud de auditoria o requerimiento gubernamental nacional relacionado con el desarrollo del <b>"EL ESTUDIO"</b> objeto de este CONVENIO". Además, el Patrocinador tendrá derecho a revisar cualquier correspondencia, incluido cualquier plan de acción correctiva, por parte de la Institución prevista para su presentación a una autoridad gubernamental que esté relacionada con el Estudio o con una acción reguladora que pudiera afectar materialmente al Estudio antes de la presentación de dicha correspondencia por parte de la Institución, el Investigador Principal o el Personal de la Institución, siempre y cuando los tiempos de respuesta así lo permitan.</p>	<p><b>6.3 THE PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>, to the best of its ability" shall notify <b>THE SPONSOR</b> within twenty-four (24) hours of any audit request or national governmental requirement related to the development of the <b>THE STUDY</b> object of this AGREEMENT. In addition, Sponsor shall have the right to review any correspondence, including any corrective action plans, by Institution planned for submission to a governmental authority which relates to the Study or a regulatory action which could materially impact the Study prior to submission of such correspondence by Institution, Principal Investigator, or Institution Staff.</p>
<p><b>6.4</b> La Institución y el Investigador Principal acuerdan tomar todas las medidas razonables solicitadas por el Patrocinador para subsanar las deficiencias observadas durante una auditoría o inspección, tal y como se describe en la presente clausula Control de Aseguramiento y Auditorías de Garantía de Calidad.</p>	<p><b>6.4</b> Institution and Principal Investigator agree to take all reasonable actions requested by Sponsor to cure deficiencies noted during an audit or inspection as described in this Quality Assurance Control and Quality Assurance Audits.</p>
<p><b>7. Medidas de Seguridad Extraordinarias para el Seguimiento del Protocolo en caso de Emergencia Sanitaria por Covid-19 o cualquier otra Causa Epidemiológica:</b></p>	<p><b>7. Extraordinary Security Measures for the follow-up of Protocol in case of a Sanitary Emergency due to Covid-19 or any other Epidemiological Cause:</b></p>
<p>Las Partes reconocen expresamente que la INSTITUCION ostenta la designación formal como centro de referencia nacional durante la pandemia de COVID-19, con la posibilidad de designaciones futuras. En el caso de que medidas</p>	<p>The Parties expressly recognize that the INSTITUTION holds the formal designation as a national reference center during the COVID-19 pandemic, with the possibility of future designations. In the event of exceptional measures enforced by</p>

4



<p>excepcionales impuestas por las autoridades locales dentro de la INSTITUCION afecten la ejecución del Estudio, las Partes se comprometen a entablar discusiones mutuas con el fin de abordar y resolver cualquier implicación resultante, de conformidad con el Convenio y el Protocolo, así como con las instrucciones que dicten las Autoridades Sanitarias en México.</p> <p>Los gastos adicionales generados como resultado de la designación formal de la Institución como centro de referencia nacional durante la pandemia de COVID-19 u otras designaciones futuras estarán sujetos a un análisis previo por parte del Patrocinador. Tras la aprobación por escrito del Patrocinador, dichos gastos se incluirán en el Anexo C y se desembolsarán de acuerdo con los términos establecidos en el Convenio.</p>	<p>local authorities within the INSTITUTION affect the conduct of the Study, the Parties commit to mutual discussions for the purpose of addressing and resolving any resultant implications, pursuant to the terms of this Agreement and the Protocol, as well with the instructions issued by the Health Authorities in Mexico.</p> <p>Additional expenditures arising from the formal designation of the Institution as a national reference center for the COVID-19 pandemic or any future designations shall be subject to the prior analysis by the Sponsor. Upon the Sponsors written approval, such approved expenses shall be included in Exhibit C and disbursed in accordance with the terms outlined in this Agreement.</p>
<p><b>8. De Los Comités De Ética En Investigacion Y Comité De Investigación:</b></p>	<p><b>8. Ethics Committees:</b></p>
<p>"EL INVESTIGADOR PRINCIPAL" se compromete a ejecutar "EL ESTUDIO", atendiendo al Protocolo autorizado por los Comités, en su caso, por COFEPRIS. Bajo el entendido de que durante la realización de "EL ESTUDIO" se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes. mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la "Conferencia Internacional de Armonización (ICH)" de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica y todas las leyes aplicables.</p>	<p>"THE PRINCIPAL INVESTIGATOR" shall carry out THE STUDY, according to the Protocol authorized by the Committees, and if applicable, by COFEPRIS. During the execution of THE STUDY he/she will be subject to the supervision of the pertinent Research Committee(s), which will act in accordance with the Guidelines of the "International Conference on Harmonization (ICH)" for Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act regarding Clinical Research and all applicable regulations.</p>
<p><b>8.1</b> EI INVESTIGADOR PRINCIPAL será responsable de someter ante el Comité de Ética en Investigación y</p>	<p><b>8.1</b> The PRINCIPAL INVESTIGATOR shall be responsible for submitting to the Research Ethics Committee and</p>

1

Q3

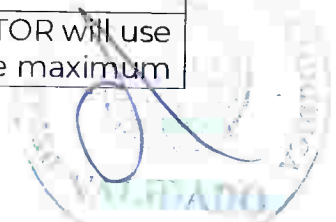
SM



<p>Comité de Investigación para su autorización el Protocolo, sus enmiendas, el formulario de consentimiento informado, los avisos publicitarios del ESTUDIO (si los hubiere) para efectos de reclutamiento, y de cualquier modificación o renuncia de la autorización del Sujeto del Estudio o de cualquier otro supuesto que requiera ser sometido para aprobación o de conocimiento.</p> <p>En caso de que los Comités requirieran cambios en EL PROTOCOLO, en el consentimiento informado o en cualquier publicidad pertinente, dichos cambios no podrán implementarse sin que previamente EL PATROCINADOR haya aprobado estos cambios o en su caso, cuente con las aprobaciones sanitarias para implementarlas previamente lo cual, en su caso, deberá documentarse mediante el correspondiente Convenio Modificadorio. En el caso de que el Comité de Ética retirase su aprobación para EL ESTUDIO, LA INSTITUCIÓN y EL INVESTIGADOR PRINCIPAL notificarán a la brevedad a EL PATROCINADOR del retiro de la aprobación del Comité de Ética con respecto a EL ESTUDIO.</p>	<p>Research Committee for approval the Protocol, its amendments, the informed consent form, the STUDY advertisements (if any) for recruitment purposes, and for any modification or waiver of the Study Subject's consent or any other assumptions that require submission for approval or acknowledgement.</p> <p>In the event the Ethics Committee requires changes to the Protocol or informed consent, such changes shall not be implemented until THE SPONSOR has approved these changes or, if applicable, has the sanitary approvals to implement them previously, which, if applicable, must be documented by means of the corresponding Modifying Agreement. In the event that the Ethics Committee withdraws its approval for THE STUDY, THE INSTITUTION and THE PRINCIPAL INVESTIGATOR shall promptly notify SPONSOR of the withdrawal of the Ethics Committee's approval with respect to THE STUDY.</p>
<p><b>9. Reclutamiento de los Sujetos del Estudio.</b></p>	<p><b>9. Recruitment of Study Subjects:</b></p>
<p>Una vez que inicie la vigencia del CONVENIO, y todas las aprobaciones necesarias hayan sido obtenidas previamente por Las Partes; la INSTITUCION comenzarán el reclutamiento de los SUJETOS DEL ESTUDIO, conforme a lo establecido en EL PROTOCOLO que forma parte integrante del presente CONVENIO.</p>	<p>Upon the effective date of this Agreement , and all necessary approvals have been obtained by the Parties, the Institution will begin recruitment of Study Subjects, in accordance with what is established in THE PROTOCOL which constitutes an integral part of this Agreement.</p>
<p><b>9.1</b> EL INVESTIGADOR PRINCIPAL hará todo lo posible por inscribir la</p>	<p><b>9.1</b> PRINCIPAL INVESTIGATOR will use its best efforts to enroll the maximum</p>

9

CMS

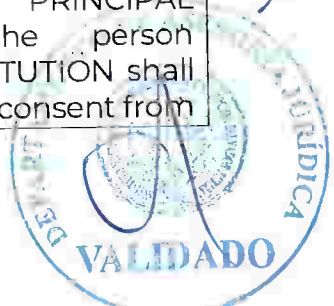




<p>cantidad máxima de los SUJETOS DEL ESTUDIO acordada con EL PATROCINADOR (el “Cantidad Máxima de Sujetos de Estudios inscritos”) antes de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción. EL PATROCINADOR podrá modificar esta cantidad Máximo de inscritos o finalizar la inscripción en LA INSTITUCIÓN, a criterio de EL PATROCINADOR y en cualquier momento, por ejemplo, cuando se complete el objetivo global de inscripción en EL ESTUDIO entre todos los centros del Estudio. Para ello deberá notificarle previamente y por escrito a LA INSTITUCIÓN el cierre anticipado del reclutamiento, con por lo menos 30 treinta días hábiles, la fecha del cierre del reclutamiento o el nuevo dato de enrolados.</p>	<p>number of STUDY SUBJECTS agreed upon with SPONSOR (the Maximum Study Subjects Quantity) prior to the Enrollment Completion Date. SPONSOR may reduce the number of Maximum Study Subjects Quantity or finalize enrollment in THE INSTITUTION at the discretion of SPONSOR at any time, for example, when the overall enrollment target for THE STUDY among all Study Sites is completed. For this purpose, THE INSTITUTION must be notified in advance and in writing of the early closure of the recruitment, with at least 30 thirty working days, the date of the closure of the recruitment or the new enrollment data.</p>
<p>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL no inscribirá más SUJETOS DEL ESTUDIO que los que especifique el Máximo de inscritos para LA INSTITUCIÓN y EL PATROCINADOR se cerciorara que LA INSTITUCIÓN y EL INVESTIGADOR PRINCIPAL tengan bien establecido éste dato que se contendrá en el Anexo C, no estará obligado a efectuar ningún pago por los “SUJETOS DEL ESTUDIO” que excedan el Máximo de inscritos de LA INSTITUCIÓN. Si bien no están obligadas a hacerlo, LAS PARTES podrán acordar por escrito la modificación de la Fecha establecida para la finalización de la inscripción o el Máximo de inscritos del LA INSTITUCIÓN o EL INVESTIGADOR PRINCIPAL.</p>	<p>THE PRINCIPAL INVESTIGATOR shall not enroll more Study Subjects than those specified in the Maximum “Enrollment for the INSTITUTION and THE SPONSOR shall make sure that THE INSTITUTION and THE PRINCIPAL INVESTIGATOR have this information well established, which shall be contained in Annex C, and shall not be obliged to make any payment for the STUDY SUBJECTS that exceed the Maximum allotted number for THE INSTITUTION. Although they are not obliged to do so, the PARTIES may agree in writing to modify the date established for the completion of the enrollment or the Maximum allotted enrollment number for the INSTITUTION and the PRINCIPAL INVESTIGATOR.</p>
<p><b>9.2 Consentimiento de los Sujetos Del Estudio.</b> Antes de comenzar cualquier procedimiento específico del Estudio, EL INVESTIGADOR PRINCIPAL o la persona que designe LA INSTITUCIÓN, deberá</p>	<p><b>9.2. Informed Consent Form.</b> Before beginning any procedure specific to <b>the</b> PROTOCOL, the PRINCIPAL INVESTIGATOR or the person designated by the INSTITUTION shall obtain written informed consent from</p>

4

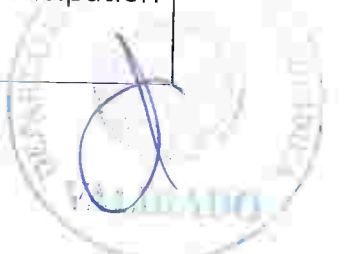
B3



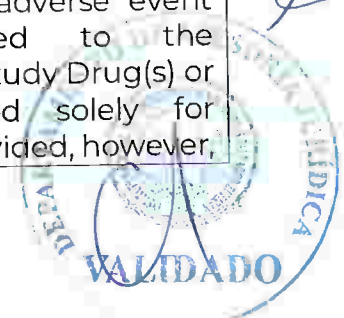
CNAS

<p>obtener por escrito el consentimiento de los SUJETOS DEL ESTUDIO. El documento de consentimiento informado será un documento aprobado previamente por EL PATROCINADOR, por las Autoridades Sanitarias adecuadas y por los Comités de la Institución. Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.</p> <p>El Consentimiento Informado deberá obtenerse 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 sus enmiendas posteriores y vigentes aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para Los Sujetos del Estudio.</p>	<p>the STUDY SUBJECTS. The informed consent document will be a document provided and approved by the Sponsor, approved by the appropriate Health Authorities and by the Institutions Committees. This obligation to obtain the appropriate Informed Consent Form is also extended to those Study Subjects who are found to be ineligible after the screening process.</p> <p>Informed Consent must be obtained in accordance with the provisions of the Mexican Official Standard NOM-012-SSA3-2012 and NOM-004-SSA3-2012 regarding the clinical record and the ethical principles agreed upon at the 18<sup>th</sup> World Medical Assembly in Helsinki Finland, June 1964 and its subsequent amendments applying in any case, the standard that confers the highest degree of protection for the Study Subjects.</p>
<p><b>10. Indemnización:</b></p> <p>El PATROCINADOR, por la presente, asume la obligación de indemnizar y mantener indemnes a LA INSTITUCIÓN Y AL INVESTIGADOR PRINCIPAL, asumiendo la responsabilidad financiera de todos los gastos médicos en que incurran los Sujetos del Estudio y acordando proporcionar una compensación, en caso de lesión de los Sujetos del Estudio directamente atribuible a la administración del Fármaco del Estudio de acuerdo con EL PROTOCOLO o a cualquier intervención o procedimiento previsto o requerido por EL PROTOCOLO al que el SUJETO DEL ESTUDIO no</p>	<p><b>10. Indemnification:</b></p> <p>Sponsor, hereby undertakes the obligation to indemnify and hold harmless Institution and Principal Investigator, assuming financial responsibility for all medical expenses incurred by the Study Subjects and agreeing to provide compensation, in the event of study subjects injury directly attributable to the administration of the Study Drug in accordance with the Protocol or or any intervention or procedure provided for or required by the Protocol to which the Study Subject would not have been exposed but for the participation in the Study.</p>

Handwritten signature and initials in blue ink, including a large signature and the initials "CNS".



<p>hubiera estado expuesto de no ser por la participación en el Estudio.</p>	
<p><b>10.1</b> El PATROCINADOR queda exento de esta obligación cuando la lesión del Sujeto del Estudio se derive o sea causada por: (i) actos u omisiones intencionados, imprudentes o negligentes, realizados por el Sujeto de Estudio, Institución, Investigador Principal, o empleados de la Institución y/o empleados del Investigador Principal o (ii) por mala praxis profesional del Investigador Principal, la Institución y los empleados cuando ésta se determine por una autoridad competente (iii) que tengan su origen o sean causados por un incumplimiento del Protocolo, de las recomendaciones e instrucciones escritas del Patrocinador sobre el uso del fármaco del estudio, o por el incumplimiento de cualquier requisito o ley aplicable.</p>	<p><b>10.1</b> Sponsor is exempted from this obligation when the study subjects injury is derived from or caused by: (i) intentional, imprudent or negligent acts or omissions, or by Study Subject, Institution, Principal Investigator, Institution employees and/or Principal Investigator employees (ii) professional malpractice by Principal Investigator, Institution, and employees, when determined by a competent authority, or (iii) that originate from or are caused by a breach in the Protocol, Sponsor's written recommendations and instructions on the use of the Study Drug, or breach of any requirement or applicable law. Institution and/or Principal Investigator may challenge Sponsor denial to provide indemnity to a competent authority.</p>
<p><b>10.2</b> Si los daños o lesiones que se llegaran a presentar fueron el resultado de lesiones o enfermedades previamente diagnosticadas a el SUJETO DEL ESTUDIO que éste pudiese padecer ante del evento en el que sufrió el daño o no son el resultado directo del Fármaco del Estudio y/o procedimiento del Protocolo de Investigación, los gastos que se generen por otras causas ajenas, deberán ser cubiertos directamente por los SUJETOS DEL ESTUDIO.</p>	<p><b>10.2</b> If the damages or injuries that occur were the result of injuries or illnesses previously diagnosed to the Study Subject that he/she may have suffered before the event in which he/she suffered the damage or are not the direct result of the Study Drug and/or procedure of the Study and/or Protocol, the expenses generated by other external causes shall be covered by the Study Subjects.</p>
<p><b>10.3</b> EL PATROCINADOR pagará por los costos habituales incurridos para el diagnóstico y tratamiento necesarios de un evento adverso experimentado por un SUJETO DEL ESTUDIO si se determinara que el evento adverso estuvo directamente relacionado con la administración del FARMACO DEL ESTUDIO o con un procedimiento requerido únicamente con fines de</p>	<p><b>10.3</b> Sponsor shall pay for the usual, customary and reasonable costs incurred for the necessary diagnosis and treatment of an adverse event experienced by a Study Subject if it is determined that the adverse event was directly related to the administration of the Study Drug(s) or a procedure required solely for research purposes; provided, however,</p>



investigación; siempre que: (i) el evento adverso no sea atribuible a la negligencia o mala conducta de LA INSTITUCIÓN, de EL INVESTIGADOR PRINCIPAL o de cualquier subinvestigador, empleado o agente de LA INSTITUCIÓN o de EL INVESTIGADOR PRINCIPAL; (ii) el evento adverso no sea atribuible a ninguna condición médica o enfermedad subyacente, ya sea diagnosticada previamente o no; y (iii) la administración de los FARMACOS DEL ESTUDIO o la realización de dicho procedimiento de investigación se haya realizado de acuerdo con El PROTOCOLO.

El PATROCINADOR asumirá la defensa y pagará todos los costos razonables (incluyendo honorarios legales, honorarios de peritos médicos y otros gastos razonables) en que se pueda incurrir en la defensa de las acciones y/o demandas y/o querellas que se puedan presentar en su contra en caso de que dichas demandas sean directamente atribuibles a la administración del fármaco del estudio de acuerdo con el Protocolo o a cualquier intervención o procedimiento previsto o requerido por el Protocolo al que el Sujeto de Estudio no hubiera estado expuesto de no ser por su participación en el Estudio.

Todas las partes deberán presentar inmediatamente las acciones/demandas/reclamaciones al Patrocinador, quien tendrá la responsabilidad exclusiva de gestionar la defensa de la acción/demanda/reclamaciones presentadas en su contra.

that: (i) the adverse event is not attributable to the negligence or misconduct of Institution, Principal Investigator, or any sub-investigator, employee or agent of Institution or Principal Investigator; (ii) the adverse event is not attributable to any underlying medical condition or illness, whether previously diagnosed or not; and (iii) the administration of the Study Drug(s) or the performance of such research procedure was in accordance with the Protocol.

SPONSOR shall assume the defense of, and will pay all reasonable costs (including legal fees, medical experts' fees, and other reasonable expenses) that may be incurred in the defense of actions and/or lawsuits and/or complaints that may be filed against it in the event such claims are directly attributable to the administration of the Study Drug in accordance with the Protocol or any intervention or procedure provided for or required by the Protocol to which the Study Subject would not have been exposed but for the participation in the Study.

All parties shall immediately tender the actions/lawsuits/complaints to Sponsor, who will have sole responsibility to manage the defense of the action/lawsuit/complaints brought against it.



El Patrocinador no resolverá ninguna demanda ni reconocerá irregularidades por parte de ninguna de las Partes sin el consentimiento explícito de la Institución.

Sponsor shall refrain from settling any lawsuit or acknowledging wrongdoing by any party absent the explicit consent of the Institution.

La Institución podrá, a su elección y a sus expensas, ser representada por un abogado de su elección en cualquier acción o procedimiento con respecto a CUALQUIER RECLAMACIÓN siempre que ello no interfiera con el derecho del PATROCINADOR a coordinar la defensa de TODAS LAS RECLAMACIONES INDEMNIFICABLES interpuestas contra cualquier de las partes relacionadas al presente Convenio. En ningún caso la Institución aceptará un acuerdo que esté relacionado con las RECLAMACIONES INDEMNIZADAS sin la aprobación previa por escrito del Patrocinador. Para efectos de lo anterior, la Institución y el Patrocinador coordinarán las acciones jurídicas que convengan su mejor defensa.

The Institution may, at its option and expense, be represented by counsel of its choice in any action or proceeding with respect to ANY CLAIM provided it does not interfere with the Sponsor's right to coordinate the defense of ALL INDEMNIFIED CLAIMS. In no event will the Institution agree to a settlement that relates to the INDEMNIFIED CLAIMS without the Sponsor's prior written approval. For the purposes of the above, the Sponsor and the Institution shall coordinate the legal measures that are deemed necessary for their optimal defense.

Ni **EL PATROCINADOR**, ni la **INSTITUCION** serán responsables por los daños causados a los SUJETOS DEL ESTUDIO en forma enunciativa más no limitativa, por los siguientes supuestos:

Neither **the SPONSOR** nor the **INSTITUTION** shall be responsible for damages caused to STUDY SUBJECTS, including but not limited to, under the following circumstances:

**a)** Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica del INVESTIGADOR PRINCIPAL con los SUJETOS DEL ESTUDIO.

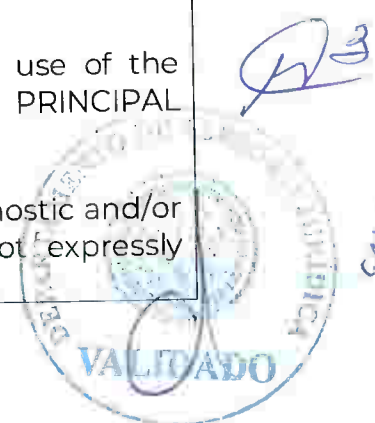
**a)** Due to fraud, fault, negligence, and/or medical malpractice by the PRINCIPAL INVESTIGATOR with the STUDY SUBJECTS.

**b)** Por el uso indebido del Fármaco del Estudio por parte del INVESTIGADOR PRINCIPAL.

**b)** Due to the improper use of the STUDY DRUG by the PRINCIPAL INVESTIGATOR.

**c)** Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no requeridas expresamente en el

**c)** Due to the use of diagnostic and/or therapeutic measures not expressly



<p>Protocolo por parte del INVESTIGADOR PRINCIPAL</p> <p><b>d) Por violación a los lineamientos del PROTOCOLO por parte del INVESTIGADOR PRINCIPAL.</b></p> <p>En estos casos, el INVESTIGADOR PRINCIPAL será el responsable directo ante LA INSTITUCION, EL PATROCINADOR, los SUJETOS DEL ESTUDIO o cualquier TERCERO, por lo que será responsable de los daños y perjuicios causados, obligándose a cubrir los honorarios de abogados; de peritos médicos; indemnizaciones; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de los SUJETOS DEL ESTUDIO, que EL PATROCINADOR o LA INSTITUCION tuvieren que cubrir como consecuencia de dichas acciones.</p>	<p>required in the PROTOCOL by the PRINCIPAL INVESTIGATOR.</p> <p><b>d) Due to a violation of the guidelines of the PROTOCOL by the PRINCIPAL INVESTIGATOR.</b></p> <p>In these cases, the PRINCIPAL INVESTIGATOR shall be directly responsible to the INSTITUTION, SPONSOR, STUDY SUBJECTS or any THIRD PARTY, and shall be liable for damages and losses caused. The PRINCIPAL INVESTIGATOR commits to covering attorney fees, medical expert fees, compensations, expenses, and any other costs that may arise in the defense against actions, lawsuits, or complaints that any of the STUDY SUBJECTS may file against them, which SPONSOR or the INSTITUTION may be required to cover as a consequence of such actions.</p>
<p><b>11. Titularidad de los Datos, Confidencialidad y Publicación:</b></p>	<p><b>11. Ownership of Data, Confidentiality, and Publication:</b></p>
<p><b>11.1 Titularidad.</b> Todos los Formularios de Informe de Casos Clínicos (CRF) y otros datos e información (lo que incluye, sin carácter taxativo, cualquier material escrito, impreso, gráfico, de video y de audio, e información contenida en cualquier base de datos informática o en cualquier otra forma computarizada) generados o transmitidos por LAS PARTES durante la realización de EL ESTUDIO en la Institución (los "Datos") serán de propiedad exclusiva de EL PATROCINADOR o de su representante designado, quien podrá utilizar los Datos de la manera que considere adecuada, sujeto a cualquier ley de protección de información y de conformidad con los términos del presente CONVENIO.</p>	<p><b>11.1 Ownership.</b> All Case Report Forms (CRF) and other data and information (including, without any limitation whatsoever, any written, printed, graphic, video and audio material, and information contained in any information computer database or any other computerized method) generated or transmitted by the Parties in the course of conducting the Study and the Institution in the performance of the Study (the "Data") will be the exclusive property of the Sponsor or its designee, which may use the Data as it deems appropriate, subject to any law on data protection, and in accordance with the terms of this Agreement. Any work subject to copyrights originating in relation to performance of the Study and that is</p>

1

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten initials]*

*[Circular stamp]*

Cualquier trabajo sujeto a derechos de autor originado en relación con la realización de EL ESTUDIO y que estuviera contenido en los Datos resultado del estudio (excepto cualquier publicación de LA INSTITUCIÓN y/o de EL INVESTIGADOR PRINCIPAL que se haga derivado de la ejecución del Convenio y de conformidad con el mismo) se considerará "trabajo realizado por contrato", con el máximo alcance permitido por la ley, sea publicado o inédito, y todos los derechos sobre él serán de propiedad de EL PATROCINADOR o de su representante designado como autor y propietario exclusivo de los derechos de autor sobre ese trabajo. LA INSTITUCIÓN y/o EL INVESTIGADOR PRINCIPAL no podrán utilizar los Datos para fines comerciales de ningún tipo, lo que incluye la presentación de una solicitud de patente o la presentación de los Datos en respaldo de solicitudes de patentes en trámite o a presentarse en el futuro ni en beneficio de ninguna entidad con fines de lucro, incluido el uso de los Datos en respaldo de una investigación para una entidad con fines de lucro o en colaboración con una entidad con fines de lucro. Las disposiciones contenidas en esta sección continuarán en plena vigencia tras terminación anticipada del presente CONVENIO.

contained in the Data resulting from the Study (except any publication from the Institution and/or from the Principal Investigator, to be made as a result of the execution of the Study and in accordance with this Agreement) will be considered "work made for hire" to the fullest extent permitted by law, whether published or unpublished, and all rights to it will be owned by the Sponsor or its designee as the author and exclusive owner of the copyrights to this work. The Institution and/or Principal Investigator may not use the Data for commercial purposes of any type, including submission for a patent application or presentation of the Data to support patent applications that are already under way or to be submitted in the future or for the benefit of any for-profit entity, including use of Data in support of research for or in collaboration with a for-profit entity. The provisions in this section shall survive the termination or expiration of this Agreement.

8

**11.2 Generación y Transmisión de Datos Clínicos:** Por requerimiento de la INSTITUCIÓN, el INVESTIGADOR PRINCIPAL deberá de registrar y documentar en el expediente clínico del SUJETO DE ESTUDIO, que se apertura en la INSTITUCION, toda la información que sea transcrita al formato de reporte de caso, excepto

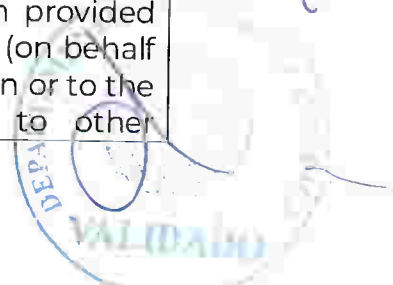
**11.2. Clinical Data Generation and Transmission:** At the request of the INSTITUTION, the PRINCIPAL INVESTIGATOR shall record and document in the medical record all information that is recorded in the case report form, except for information indicated by SPONSOR in writing and which is found in the

Q3



CAS

<p>aquella que el PATROCINADOR señale por escrito y que se encuentre en el plan de documentación del PROTOCOLO.</p>	<p>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 SPONSOR.</p>
<p><b>11.3 Confidencialidad.</b> La Institución y el Investigador Principal durante el Estudio y después de la terminación o expiración del CONVENIO, acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución del <b>PROTOCOLO</b> y del presente CONVENIO, por lo que dicha información no podrá ser compartida, usada, revelada o de otra manera puesta a disposición de terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en el PROTOCOLO, a menos que dicha información sea requerida por autoridad facultada para tales efectos o tenga clasificación de pública de acuerdo a la normatividad aplicable que en materia de confidencialidad y transparencia rige a la INSTITUCIÓN.</p>	<p><b>11.3 Confidentiality.</b> Institution and Principal Investigator during the Study and after the termination or expiration of the AGREEMENT, agree to keep strict confidentiality regarding the activities and information provided to them, derived from the execution of the <b>PROTOCOL</b> and this AGREEMENT, therefore, such information may not be shared, used, disclosed or otherwise made available to third parties and shall only be disseminated to employees or collaborators who should know it by virtue of their participation in the PROTOCOL, disclosed or otherwise made available to third parties and shall only be disclosed to the employees or collaborators who should know it by virtue of their participation in the PROTOCOL, unless such information is required by the authority empowered for such purposes or is classified as public information in accordance with the applicable regulations governing the INSTITUTION in matters of confidentiality and transparency.</p>
<p><b>11.4</b> Toda la información, incluida, sin carácter taxativo, el Fármaco del Estudio, los términos y condiciones de este Convenio, el Protocolo o las operaciones del Patrocinador y sus afiliados, tales como solicitudes de patentes, fórmulas, procesos de fabricación, datos científicos básicos, datos clínicos previos e información sobre formulación del Patrocinador suministrada por el Patrocinador o por la CRO (en nombre del Patrocinador) a</p>	<p><b>11.4</b> All information, including but not limited to the Study Drug, the terms and conditions of this Agreement, the Protocol, or the Sponsor's operations and its affiliates, such as Sponsor's patent applications, formulas, manufacturing processes, basic scientific data, prior clinical data and information on formulation provided by the Sponsor or the CRO (on behalf of Sponsor) to the Institution or to the Principal Investigator, or to other</p>





la Institución o al Investigador Principal, o a otro personal vinculado al Estudio, y que no haya sido publicada con anterioridad ("Información Confidencial del Patrocinador"), así como los Datos, se considerará como información confidencial y continuará siendo de propiedad exclusiva del Patrocinador o de sus compañías afiliadas.

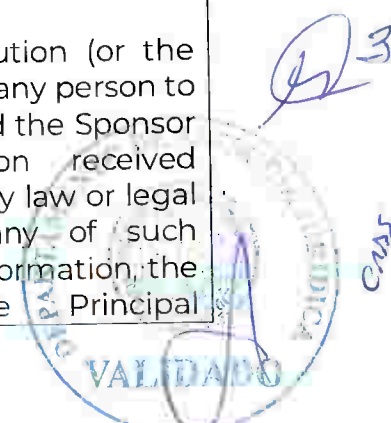
Tanto durante la vigencia del presente CONVENIO como con posterioridad a ella, la Institución y el Investigador Principal se obligan a mantener el carácter confidencial y solo se utilizará para los fines previstos en este CONVENIO: (i) la información identificada en la frase anterior como información confidencial y de propiedad exclusiva del PATROCINADOR o de sus afiliados. Y que sea revelada por y en nombre del PATROCINADOR a la INSTITUCIÓN o al INVESTIGADOR PRINCIPAL, y (ii) los Datos. Las obligaciones anteriores no se aplicarán a los datos o la información que (i) EL PATROCINADOR acuerde por escrito para que pueda ser utilizada o divulgada, o (ii) sea publicada de acuerdo con lo establecido en las secciones correspondientes del presente CONVENIO. Las disposiciones contenidas en esta sección continuarán en plena vigencia con posterioridad a la terminación o a la conclusión del presente CONVENIO.

En caso de que una ley o un proceso legal exija que la INSTITUCIÓN o el INVESTIGADOR PRINCIPAL o a quienes se les hayan transmitido la Información Confidencial del Patrocinador recibida en virtud del presente documento) divulgue dicha Información Confidencial del

personnel involved with the Study, and which has not been published previously ("Sponsor Confidential Information"), as well as Data, will be considered confidential information and will continue to be the exclusive property of the Sponsor or its affiliated companies.

Both during the term of this Agreement and subsequent to it, the Institution and the Principal Investigator will do everything within their power to maintain confidentiality, and they will use the following exclusively for the purposes included in this Agreement: (i) the information identified in the previous sentence as confidential information or any other information that may be assumed to be confidential and exclusively owned by the Sponsor or its affiliates, and that is disclosed by and on behalf of the Sponsor to the Institution or to the Principal Investigator, and (ii) the Data. The preceding obligations will not apply to the data or information that (i) the Sponsor agrees in writing may be used or disclosed, or (ii) that is published according to the relevant section in this Agreement. The provisions in this section will remain in full force subsequent to the termination or expiration of this Agreement.

In the event the Institution (or the Principal Investigator or any person to whom it has transmitted the Sponsor Confidential Information received hereunder) is required by law or legal process to disclose any of such Sponsor Confidential Information, the Institution and the Principal

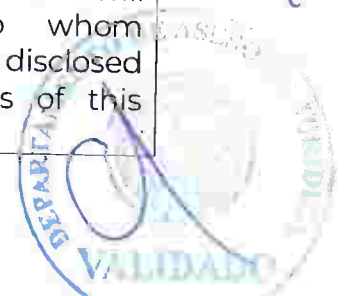


<p>PATROCINADOR, la INSTITUCION y el INVESTIGADOR PRINCIPAL acuerdan que (i) le proporcionarán a EL PATROCINADOR una pronta notificación al respecto, de modo que el PATROCINADOR pueda tomar las medidas adecuadas, lo que incluye intervenir para proteger la confidencialidad de la Información Confidencial del PATROCINADOR, y (ii) harán lo posible para garantizar que se brinde un tratamiento confidencial a la Información . LA PARTE requerida entregará solo la parte de la Información Confidencial del PATROCINADOR que tenga la obligación legal de divulgar y/o que legalmente le haya sido requerida.</p>	<p>Investigator will (i) provide the Sponsor with prompt notice of such event so that the Sponsor may take appropriate steps, including intervening, to protect the confidentiality of the Sponsor Confidential Information and (ii) use reasonable efforts to obtain assurance that confidential treatment will be afforded to the Sponsor Confidential Information to be disclosed. The required Party shall furnish only that portion of the Sponsor Confidential Information which is legally required to be disclosed.</p>
<p>Por su parte, la INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL utilizarán exclusivamente la INFORMACIÓN CONFIDENCIAL de acuerdo a los términos establecidos en el presente CONVENIO, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 163 y 166 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial.</p>	<p>On the other hand, INSTITUTION and PRINCIPAL INVESTIGATOR shall use the CONFIDENTIAL INFORMATION exclusively in accordance with the provisions of this Agreement, considering such information to be an Industrial Secret pursuant to Articles 82 and 86 of the Industrial Property Act.</p>
<p>La obligación de confidencialidad y de reserva para LA INSTITUCIÓN 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.</p>	<p>The obligation of confidentiality and discretion for INSTITUTION will meet and will have an effect in terms of what is stipulated by the Federal Law on Transparency and Access to Public Governmental Information, General Law on Transparency and Access to Public Information, General Law on the Protection of Personal Data Held on Obligated Subjects, coming into effect from the signing of this Collaboration Agreement and ending when this information enters the public domain.</p>
<p>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL instruirá a todas las personas a las que se divulgue Información Confidencial para que cumplan con los términos de este CONVENIO.</p>	<p>The PRINCIPAL INVESTIGATOR will instruct all persons to whom Confidential Information is disclosed to comply with the terms of this Agreement.</p>

4

*[Handwritten signature]*

CMS

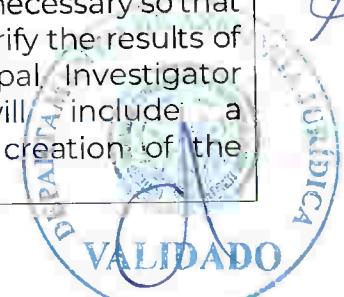


**11.5 Publicación.** En relación con cualquier dato o información generada por los servicios prestados conforme al presente CONVENIO y por, o en nombre de, el Investigador Principal que lo suscribe y por, o en nombre de, la Institución, el Patrocinador tendrá el derecho preferente de presentar públicamente los datos del Estudio, ya sea mediante una presentación oral en un congreso o una publicación sin la aprobación de la Institución o del Investigador Principal. Asimismo, si la publicación del Estudio en bibliografía destinada a la revisión de otros colegas no se ha realizado en el plazo de los doce (12) meses posteriores a la finalización del Estudio, el Patrocinador podrá publicar los resultados del Estudio en una página web de resultados de los Estudios como una Sinopsis de Informe de Estudio Clínico en formato ICH-E-3, de corresponder. El Patrocinador tendrá la oportunidad de revisar cualquier documento para publicación, lo que incluye todas las presentaciones o resúmenes, que utilicen datos e información generados por los servicios prestados por la Institución y/o por el Investigador Principal, que el Investigador Principal y/o la Institución tengan intención de publicar.

Sujeto a los términos de este CONVENIO, el Investigador Principal y la Institución tendrán el derecho de publicar los resultados de la investigación y toda información de respaldo provista por el Patrocinador que fuera necesario incluir en cualquier publicación de los resultados de la investigación o que fuera menester para que otros académicos pudieran verificar los resultados de la investigación. El

**11.5 Publication.** In relation to any data or information generated by the services provided in accordance with this Agreement and by or on behalf of the Principal Investigator who signs it and by or on behalf of the Institution, the Sponsor will have the preferential right to publicly present Study data, whether by oral presentation in a conference, or through publication without the approval of the Institution or the Principal Investigator. In addition, if publication of the Study in literature for peer review has not been carried out within twelve (12) months following the end of the Study, the Sponsor may publish the results of the Study on a web page of Studies as a Clinical Study Report Synopsis using the ICH-E-3 format, if applicable. The Sponsor will be provided an opportunity to review any document for publication, including all presentations or summaries that use data and information generated by the services provided by the Institution and/or by the Principal Investigator, which the Principal Investigator and/or Institution intends to publish.

Subject to the terms of this Agreement, the Principal Investigator and the Institution will have the right to publish the results of the research and support information provided by the Sponsor that is necessary for inclusion in any publication of the research results, or if necessary so that other scholars can verify the results of the research. Principal Investigator and Institution will include a statement that the creation of the




1

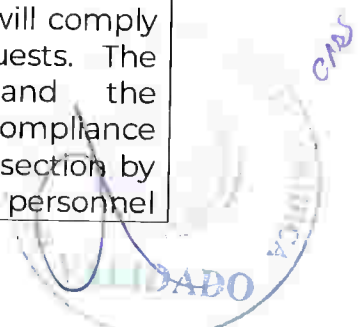
23

5/1/24

<p>Investigador Principal y la Institución incluirán una declaración que indique que la creación de los Datos fue respaldada en parte por el Patrocinador.</p> <p>Además, antes de presentar para su divulgación pública los datos o resultados obtenidos de acuerdo con el presente CONVENIO, lo que incluye entre otros la divulgación de manuscritos, de resúmenes, de circulares y demás materiales (en adelante, la "Publicación"), una copia completa deberá ser entregada al Patrocinador, con una antelación de al menos treinta (30) días previos a la presentación ante cualquier tercero, para que el Patrocinador la revise. A solicitud, el Patrocinador y la Institución/el Investigador Principal acordarán revisiones abreviadas de resúmenes, de presentaciones de circulares y de otros materiales, si corresponde.</p> <p>Sin perjuicio de lo anterior, no se presentará para su publicación ninguna Publicación que incorpore información confidencial del Patrocinador sin el consentimiento previo por escrito del Patrocinador. Si así se lo requiere por escrito, el Investigador Principal y/o la Institución suspenderán dicha publicación por un plazo adicional de hasta treinta (30) días con el objeto de permitir la presentación de una solicitud de patente.</p> <p>La Institución, el Investigador Principal y el personal que participó en el Estudio cumplirán con lo solicitado por el Patrocinador. El Investigador Principal y la Institución garantizan el cumplimiento de las disposiciones contenidas en esta sección por parte de todos los</p>	<p>Data was supported in part by Sponsor.</p> <p>Furthermore, prior to a presentation for public disclosure of the Data or results obtained according to this Agreement, including, but not limited to, the release of manuscripts, summaries, memos and other materials (hereinafter, the "Publication"), a complete copy must be delivered to the Sponsor at least sixty (60) days prior to presentation to any third party, for Sponsor to review the Publication. Upon request, the Sponsor and the Institution/Principal Investigator will agree to abbreviated reviews of summaries, presentations of memos, and other materials, if appropriate.</p> <p>Notwithstanding the foregoing, no Publication that contains confidential information of the Sponsor will be submitted for publication without the Sponsor's prior written consent. If requested in writing, the Principal Investigator and/or Institution will suspend that publication for an additional period of up to Thirty (30) days, in order to allow the filing of a patent application.</p> <p>The Institution, the Principal Investigator, and the personnel who participated in the Study will comply with the Sponsor's requests. The Principal Investigator and the Institution guarantee compliance with the provisions in this section by all investigators and other personnel</p>
--	--

4





investigadores y demás personal que participan en el Estudio. Si un estudio específico forma parte de un estudio multicéntrico, el Investigador Principal y/o la Institución acuerdan que la primera publicación de los resultados del Estudio se realizará junto con la presentación de una publicación multicéntrica conjunta de los resultados del Estudio con los investigadores y con las instituciones de todos los centros correspondientes que aporten datos. Sin embargo, si esa publicación conjunta no se presentara en el plazo de los dieciocho (18) meses posteriores a la conclusión, abandono o finalización del Estudio en todos los centros o después de que el Patrocinador confirme que no se realizará una Publicación del Estudio multicéntrico, el Investigador Principal o la Institución podrán publicar los resultados del centro individualmente de acuerdo con lo establecido en esta sección. Si el Investigador Principal es invitado a participar como autor de un manuscrito para su publicación, el Investigador Principal cumplirá con los criterios establecidos en las pautas del *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas* (ICMJE por sus siglas en inglés) y tendrá la posibilidad de guiar, revisar y modificar el manuscrito científico durante todo el proceso de desarrollo. Como autor, el Investigador Principal ayudará a garantizar que el manuscrito científico sea objetivo e imparcial.

Asimismo, la versión final del manuscrito científico incluirá la mención de la participación del Patrocinador en la confección del manuscrito científico, de acuerdo con las pautas del ICMJE. Si el Investigador Principal no fuera seleccionado como

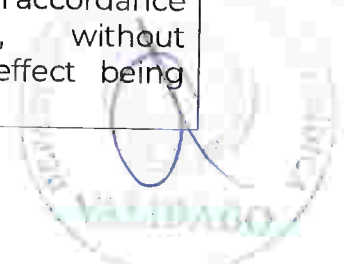
who participate in the Study. If a specific Study is part of a multicenter study, the Principal Investigator and/or Institution agrees that the Study results will be published first along with the presentation of a joint multicenter publication of the results of the Study with the investigators and the institutions of all the corresponding sites that provide data. However, if that joint publication is not submitted within eighteen (18) months following completion, abandonment, or termination of the Study in all sites, or after the Sponsor confirms that there will be no publication on the multicenter Study, the Principal Investigator/Institution may publish the results of the site individually according to what is established in this section. If the Principal Investigator is invited to participate as an author of a manuscript for publication, the Principal Investigator will comply with the criteria established in the guidelines of the *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), and will have the chance to guide, review, and modify the scientific manuscript throughout the entire development process. As an author, the Principal Investigator will help ensure that the scientific manuscript is objective and impartial.

In addition, the final version of the scientific manuscript will include a disclosure of the Sponsor's participation in the preparation of the scientific manuscript, according to the guidelines of the ICMJE. If the



<p>autor, en ese caso, dará autorización para ser reconocido en una Publicación como colaborador en la recopilación de Datos para el Estudio. Si el Investigador Principal no quisiera que su nombre figure como parte de los reconocimientos, presentará su solicitud por escrito al Patrocinador. Las disposiciones contenidas en esta sección continuarán en plena vigencia con posterioridad a la rescisión o a la caducidad del presente CONVENIO.</p>	<p>Principal Investigator is not selected as an author, then he/she will give authorization to be recognized in a Publication as a contributor in Data compilation for the Study. If the Principal Investigator does not want his/her name to be part of the acknowledgements, he/she will present a written request to the Sponsor. The provisions in this section shall survive the termination or expiration of this Agreement.</p>
<p>Por lo que hace a los derechos morales del INVESTIGADOR PRINCIPAL, en todo momento se hará el reconocimiento a quienes hayan intervenido en la publicación, en los términos de lo establecido en los artículos 19, 20 y 21 de la Ley Federal del Derecho de Autor, aplicable en México.</p>	<p>Regarding the moral rights of the PRINCIPAL INVESTIGATOR, at all times those who have intervened in the publication will be acknowledged in accordance with the provisions of Articles 19, 20 and 21 of the Federal Copyright Law, applicable in Mexico.</p>
<p>LAS PARTES no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, en ninguna circunstancia o propósito.</p>	<p>THE PARTIES may not use the name or registered names of each one of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstance or purpose other than in accordance with the Agreement.</p>
<p><b>12. Presentación de Informes sobre los Datos y los Eventos Adversos:</b></p>	<p><b>12. Reporting of Data and Adverse Events:</b></p>
<p><b>12.1 Eventos Adversos.</b> LA INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL deberán reportar los eventos que de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, a las Guías de la "International Conferencia of Armonización (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a "EL PROTOCOLO", se consideren como eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio y durante el desarrollo del Estudio de acuerdo a lo establecido en el Protocolo, sin que para tal efecto requiera autorización</p>	<p><b>12.1 Adverse Events.</b> THE INSTITUTION and the PRINCIPAL INVESTIGATOR must report events that, according to the Official Mexican Regulation NOM-220-SSA1-2016, Installation and operation of pharmacovigilance, Guidelines of the "International Conference on Harmonisation (ICH)" and Good Clinical Practice, as well as the PROTOCOL, are considered as serious or non-serious adverse events, from baseline and during the execution of the STUDY in accordance with the Protocol, without authorization to such effect being</p>

Handwritten signature and initials in blue ink, including a large signature and the initials "CMB" below it.



<p>alguna por parte de EL PATROCINADOR.</p>	<p>required by SPONSOR to comply with the applicable regulations.</p>
<p>La INSTITUCIÓN reportará al PATROCINADOR dentro de un lapso no mayor de 24 (veinticuatro) horas después de que el INVESTIGADOR PRINCIPAL haya tenido conocimiento del evento. El PATROCINADOR, será responsable de informar a las autoridades sanitarias sobre dichos eventos.</p> <p>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y LA INSTITUCIÓN acuerdan notificar al Patrocinador y/o a la CRO en el menor tiempo posible (luego de haber tomado conocimiento de cualquier evento adverso grave o inesperado con el fármaco (según lo definido en EL PROTOCOLO) que hubiera sufrido cualquier SUJETO DEL ESTUDIO en el Estudio. EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y LA INSTITUCIÓN también acuerdan realizar un seguimiento de esa notificación confeccionando los informes adecuados de conformidad con todos los requisitos legales y reglamentarios aplicables.</p>	<p>The INSTITUTION shall report to the SPONSOR within 24 (twenty-four) hours after the PRINCIPAL INVESTIGATOR has knowledge of the event. The SPONSOR shall be responsible for informing the health authorities about such events.</p> <p>THE PRINCIPAL INVESTIGATOR AND THE INSTITUTION agree to notify the Sponsor and/or the CRO as soon as possible (after becoming aware of any serious or unexpected adverse drug event (as defined in THE PROTOCOL) experienced by any STUDY SUBJECT in the Study. THE PRINCIPAL INVESTIGATOR AND THE INSTITUTION also agree to follow up on such reporting by making appropriate reports in accordance with all applicable legal and regulatory requirements.</p>
<p>La INSTITUCIÓN hará los esfuerzos razonables en la medida de sus posibilidades para proporcionar atención médica a los SUJETOS DEL ESTUDIO que lo requieran en caso de eventos adversos relacionados con EL ESTUDIO, la cual debe estar disponible en cualquier momento que sea requerida. LA INSTITUCIÓN cuenta con instalaciones para internación de los SUJETOS DEL ESTUDIO" cuando así fuera necesario.</p>	<p>THE INSTITUTION shall make all reasonable efforts possible to provide medical care to the STUDY SUBJECTS" who require in the event of adverse events related to the Study, which must be available at any time it is required. The INSTITUTION has the facilities for hospitalization of the STUDY SUBJECTS if this is required.</p>
<p><b>12.2 Datos del estudio.</b> Durante la vigencia del presente CONVENIO, EL INVESTIGADOR PRINCIPAL y/o LA INSTITUCIÓN acuerdan entregar oportunamente a EL PATROCINADOR y/o a LA CRO todos los datos del</p>	<p><b>12.2 Study Data.</b> During the term of this Agreement, the Principal Investigator and/or Institution agree to give the Sponsor and/or the CRO all Study data of the Protocol, in a timely manner, and contained in Case Report</p>

4

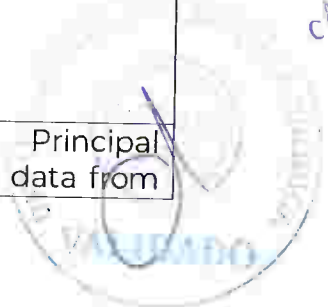
Handwritten signature



<p>ESTUDIO de cada Protocolo contenidos en formularios de informes de casos (CRF).El Formulario de Informe de Casos deben presentarse conforme al Protocolo de la siguiente manera: EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y LA INSTITUCIÓN acuerdan notificar a la CRO dentro de las 24 horas (luego de haber tomado conocimiento de cualquier evento adverso grave o inesperado con el fármaco (según lo definido en EL PROTOCOLO) que hubiera sufrido cualquier SUJETO DEL ESTUDIO en el Estudio. EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y LA INSTITUCIÓN también acuerdan realizar un seguimiento de esa notificación confeccionando los informes adecuados de conformidad con todos los requisitos legales y reglamentarios aplicables.</p>	<p>Forms (CRF). The Case Report Forms must be submitted in accordance with the Protocol in the following manner: Principal Investigator and the Institution agree to notify the CRO within twenty-four (24) hours after having become aware of any serious or unexpected adverse event with the drug (as defined in the Protocol) suffered by any Study Subject in the Study. The Principal Investigator and the Institution also agree to follow up on such reporting, preparing the proper reports in accordance with all applicable legal and regulatory requirements.</p>
<p>El Investigador Principal y la Institución acuerdan recopilar todos los Datos en documentos fuente (electrónicos o en papel) antes de ingresarlos en el Formulario de Informe de Casos Electrónico ("eCRF" por sus siglas en inglés). El Investigador Principal y la Institución acuerdan completar los eCRF dentro de los cinco (5) días hábiles luego de haberse completado los procedimientos de la visita o de que estén disponibles los resultados de las pruebas, salvo que EL PROTOCOLO establezca algo diferente. EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y LA INSTITUCIÓN acuerdan también responder los pedidos de aclaración de EL PATROCINADOR en el plazo de CINCO (5) DÍAS HÁBILES luego de haberlos recibido, salvo que EL PROTOCOLO establezca algo diferente.</p>	<p>The Principal Investigator and the Institution agree to collect all Data in source documentation (electronic or paper) prior to entering it into the electronic Case Report Form ("eCRF"). The eCRF shall be completed within five (5) working days after visit procedures have been completed or test results are available, unless otherwise specified in the Protocol. Principal Investigator and the Institution also agree to provide appropriate responses to queries received from Sponsor within five (5) working days of receipt, unless otherwise specified in the Protocol.</p>
<p>La INSTITUCIÓN y/o el INVESTIGADOR PRINCIPAL podrán enviar los datos</p>	<p>The Institution and/or Principal Investigator may send the data from</p>

4  


CAS

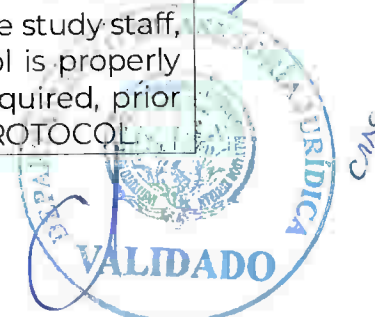




<p>del Estudio a través del SISTEMA ELECTRÓNICO PROVISTO POR EL PATROCINADOR. La Institución y el Investigador Principal acuerdan realizar su mejor esfuerzo para resguardar los datos de estudio, estableciendo las medidas de seguridad necesarias para impedir el acceso no autorizado a los datos del estudio. LA INSTITUCIÓN Y/O EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, deberán cumplir con las instrucciones del Patrocinador para ingresar los datos en el sistema, lo cual incluye el hecho de que el personal de LA INSTITUCIÓN que utiliza el sistema entiende que las firmas electrónicas tienen el mismo valor legal vinculante que las firmas estampadas de puño y letra, únicamente para efectos de la presentación de informes y que dan fe de la veracidad e integridad de los datos ingresados.</p>	<p>the Study through the electronic system provided by the Sponsor. The Institution and/or Principal Investigator must prevent unauthorized access to the data, maintaining the physical safety of the computers and ensuring that personnel from the Institution protect their passwords. The Institution and/or Principal Investigator must also comply with the Sponsor's instructions to enter the data into the system, which includes the fact that the personnel from the Institution who use the system understand that electronic signatures have the same binding legal value as handwritten signatures, and that they attest to the veracity and integrity of the data entered.</p>
<p>El Investigador y la Institución serán corresponsables de identificar y resolver rápidamente cualquier problema técnico suscitado en cada uno de los sistemas que se enlazarán para conectarse y acceder al Sistema Electrónico de Captura de Datos ("EDC" por sus siglas en inglés) (es decir, hardware y software no relacionados con el Estudio), donde a petición de EL PATROCINADOR, se cargarán los datos. EL INVESTIGADOR en conjunto EL PATROCINADOR, validaran previamente a la firma del presente Convenio, la compatibilidad y el alcance tecnológico, de la herramienta en comento.</p> <p>EL PATROCINADOR, se compromete a brindar la capacitación requerida para EL INVESTIGADOR y para el equipo de estudio, con la finalidad de que la herramienta electrónica se instale debidamente y funcione de</p>	<p>The Principal Investigator and/or Institution will be responsible for handling and quickly resolving any technical problem that arises in the Institution's operating system that is necessary to connect and access the Electronic Data Capture System ("EDC") (that is, hardware and software not related to the Study). THE PRINCIPAL INVESTIGATOR together with THE SPONSOR, shall validate prior to the signing of this Agreement, the compatibility and technological scope of the tool in question.</p> <p>THE SPONSOR agrees to provide the required training for THE PRINCIPAL INVESTIGATOR and for the study staff, so that the electronic tool is properly installed and works as required, prior to the execution of the PROTOCOL</p>

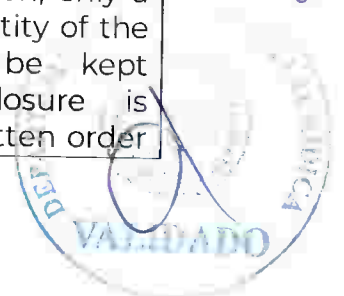
↑

23



<p>acuerdo a lo requerido, previo a la ejecución del PROTOCOLO.</p> <p>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y/O LA INSTITUCIÓN tendrán la responsabilidad de informar AL PATROCINADOR acerca de cualquier problema técnico que impidiera el uso del sistema EDC y que estuviera fuera del alcance de su propio sistema operativo, EL PATROCINADOR, se obliga a brindar el soporte técnico, que requiera LA INSTITUCIÓN y EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, relacionado con la herramienta de referencia, para ello, solicita se comuniquen a la mesa de ayuda del sistema EDC, cuyo número será proporcionado por el Patrocinador junto con el sistema EDC.</p>	<p>THE PRINCIPAL INVESTIGATOR AND/OR THE INSTITUTION shall be responsible for informing THE SPONSOR about any technical problem that prevents the use of the EDC system and that is beyond the scope of its own operating system, THE SPONSOR agrees to provide the technical support required by THE INSTITUTION and THE PRINCIPAL RESEARCHER, related to the reference tool, for this purpose, they are requested to contact the help desk of the EDC system, whose number will be provided by the Sponsor together with the EDC system.</p>
<p>El INVESTIGADOR PRINCIPAL y/o la INSTITUCIÓN serán responsables de obtener acceso a Internet antes del inicio del Estudio, y de resolver rápidamente cualquier problema de conectividad con el proveedor de servicios de Internet o con su propio sistema operativo.</p>	<p>The PRINCIPAL INVESTIGATOR and/or INSTITUTION will be responsible for obtaining Internet access prior to the start of the Study, and quickly resolving any connectivity problem with the Internet service provider or with its own operating system.</p>
<p><b>13. Utilización de Datos:</b></p>	<p><b>13. Data Usage:</b></p>
<p><u>Datos codificados del Estudio.</u> El INVESTIGADOR PRINCIPAL, LA INSTITUCIÓN y EL PATROCINADOR, en lo que les sea aplicable, se obligan a que la información identificable de los SUJETOS DEL ESTUDIO cumpla con todos los requisitos destinados a conservar la confidencialidad de los datos, conforme a lo dispuesto por la legislación sobre protección de datos personales en vigor en México. Los registros de datos de los SUJETOS DEL ESTUDIO son confidenciales, motivo por el cual, sólo se utilizará un código. La identidad de los SUJETOS DEL ESTUDIO será confidencial a menos que su divulgación sea requerida por</p>	<p><u>Study Coded data.</u> The PRINCIPAL INVESTIGATOR, THE INSTITUTION and SPONSOR, to the extent applicable to them, undertake that the identifiable information of the STUDY SUBJECTS will comply with all the requirements designed to preserve the confidentiality of the data, in accordance with the provisions of the legislation on personal data protection in force in México. The data records of the STUDY SUBJECTS are confidential, for which reason, only a code will be used. The identity of the STUDY SUBJECTS will be kept confidential unless disclosure is required by law or by a written order</p>

Handwritten signature and initials in blue ink.



<p>ley o por un mandamiento por escrito de una autoridad competente. No se utilizará el nombre de un SUJETO DEL ESTUDIO o ninguna otra identificación personal. Las historias clínicas de cada Institución relativas a los sujetos de investigación se confeccionarán de acuerdo con los reglamentos aplicables y estarán disponibles para su revisión por parte de usuarios autorizados, según lo requieran los entes reguladores.</p>	<p>from a competent authority. The name of a STUDY SUBJECT or any other personal identification will not be used. Each Institution's medical records relating to Study Subjects will be prepared in accordance with applicable regulations and will be available for review by authorized users as required by regulatory agencies.</p>
<p>Con respecto a la divulgación de datos del Estudio mediante publicaciones, no figurará el nombre ni ninguna otra información que pudiera identificar SUJETO DEL ESTUDIO en ninguna presentación o publicación sobre el Estudio</p>	<p>With respect to the dissemination of Study data through publications, neither the name nor any other information that could identify the STUDY SUBJECT shall appear in any presentation or publication about the Study.</p>
<p><u>Datos Personales del Equipo de Investigación.</u> La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL acuerdan que informarán al personal de la INSTITUCIÓN que sus datos personales se recopilarán según lo establecido en este apartado. La Parte que recabe los datos deberá ajustarse a la normatividad vigente y aplicable para el Tratamiento de los Datos Personales recabados.</p>	<p><u>Study Staff Personal Data.</u>        The INSTITUTION and the PRINCIPAL INVESTIGATOR agree that they will inform INSTITUTION personnel that their Personal Data will be collected as set forth in this section. The Party collecting the data shall comply with the regulations in force and applicable to the Processing of the Personal Data collected.</p>
<p>Durante el desarrollo del PROTOCOLO, el INVESTIGADOR PRINCIPAL y el equipo de trabajo que participa en éste, pueden proporcionar datos personales a EL PATROCINADOR o la CRO, quienes se obligan a protegerlos en el ámbito de aplicación de la legislación vigente. Dichos datos personales pueden incluir nombres, información de contacto, experiencia laboral y competencias profesionales, publicaciones, currículos y antecedentes educativos e información relacionada con posibles conflictos de intereses y pagos hechos a las personas beneficiarias bajo este</p>	<p>During the development of the PROTOCOL, the PRINCIPAL INVESTIGATOR and the study personnel participating in it, may provide personal data to SPONSOR or the CRO, who are obliged to protect them within the scope of application of current legislation. Such personal data may include names, contact information, work experience and professional skills, publications, curricula and educational background and information regarding potential conflicts of interest and payments made to beneficiaries under this AGREEMENT for the following purposes: (a) the conduct of the</p>

A

W5



<p>CONVENIO para los siguientes propósitos: (a) la conducción y del ESTUDIO, (b) la verificación por parte de agencias gubernamentales o reguladoras al EL PATROCINADOR, sus agentes y afiliados, (c) el cumplimiento de los requisitos legales y reglamentarios, (d) la publicación en www.clinicaltrials.gov y sitios web y bases de datos que cumplan un propósito similar, e) almacenamiento en bases de datos para facilitar la selección de investigadores para futuros ensayos clínicos, y f) cumplimiento de la legislación vigente contra la corrupción. Los nombres de los miembros del personal de investigación pueden ser procesados en la base de datos de contactos del proyecto de investigación del PATROCINADOR sólo para propósitos relacionados con el ESTUDIO.</p>	<p>STUDY, (b) verification by governmental or regulatory agencies of SPONSOR, their agents and affiliates, (c) compliance with legal and regulatory requirements, (d) publication on www.clinicaltrials.gov and websites and databases serving a similar purpose, (e) storage in databases to facilitate the selection of investigators for future clinical trials, and (f) compliance with applicable anti-corruption legislation. Names of research staff members may be processed in SPONSOR research project contact database only for purposes related to the STUDY.</p>
<p><b>14. Patentes:</b>          Propiedad Intelectual (PI) del PATROCINADOR. El PATROCINADOR será el titular de todos los derechos sobre cualquier invención o descubrimiento que surja de la realización del ESTUDIO por parte de la INSTITUCIÓN o del INVESTIGADOR PRINCIPAL y que esté relacionado con el FÁRMACO DEL ESTUDIO (incluyendo, pero no limitándose a su formulación y uso solo o en combinación con otros medicamentos) y/o el PROTOCOLO ("Propiedad Intelectual del Patrocinador"). La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL deberán revelar al PATROCINADOR, por escrito, toda la Propiedad Intelectual del PATROCINADOR de forma rápida y completa. La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL, en su propio nombre y en el del personal de</p>	<p><b>14 Patents:</b>          Sponsor Intellectual Property (IP). SPONSOR shall own all rights to any invention or discovery arising from the conduct of the Study by INSTITUTION or PRINCIPAL INVESTIGATOR that relates to the STUDY DRUG (including but not limited to its formulation and use alone or in combination with other drugs) and/or the PROTOCOL ("Sponsor IP"). INSTITUTION and PRINCIPAL INVESTIGATOR shall disclose all Sponsor IP promptly and fully to SPONSOR in writing. INSTITUTION and PRINCIPAL INVESTIGATOR, on behalf of itself, Institution Staff, and/or Investigator Staff hereby assigns to SPONSOR all of its rights, title and interest in and to Sponsor IP, including all patents and other intellectual property rights therein. INSTITUTION and PRINCIPAL INVESTIGATOR shall cooperate and</p>

*[Handwritten signature and initials]*



<p>la INSTITUCIÓN, reconocen por la presente al PATROCINADOR todos sus derechos, títulos e intereses sobre la Propiedad Intelectual del PATROCINADOR, incluidas todas las patentes y otros derechos de propiedad intelectual sobre la misma. La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL cooperarán y ayudarán al PATROCINADOR ejecutando, y haciendo que el Personal de la Institución ejecute, todos los documentos necesarios para que el PATROCINADOR asegure y mantenga los derechos de propiedad del PATROCINADOR sobre la Propiedad Intelectual del PATROCINADOR. La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL garantizan que cualesquiera otras personas que participen en la realización del Estudio en virtud del presente CONVENIO en nombre de la Institución (incluido el Personal de la Institución) están obligados a ceder a la INSTITUCIÓN todas las invenciones realizadas en el curso de su contratación por la Institución o el Investigador Principal, ya sea mediante contrato escrito o por las condiciones de su empleo.</p>	<p>assist SPONSOR by executing and causing INSTITUTION and/or PRINCIPAL INVESTIGATOR Staff to execute, all documents necessary for SPONSOR to secure and maintain Sponsor's ownership rights in Sponsor IP. INSTITUTION and PRINCIPAL INVESTIGATOR warrant that any other persons involved in conducting the Study under this Agreement on behalf of INSTITUTION (including Institution Staff) are obligated to assign to INSTITUTION all inventions made in the course of their engagement by INSTITUTION or PRINCIPAL INVESTIGATOR, either by written agreement or by the terms of their employment.</p>
<p>Las PARTES no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, en ninguna circunstancia o propósito.</p>	<p>The PARTIES may not use the name or registered names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstance or purpose.</p>
<p><b>15. Cumplimiento de las Leyes aplicables:</b></p>	<p><b>15. Compliance with Applicable Laws:</b></p>
<p><b>15.1 <u>Leyes de las Autoridades Sanitarias.</u></b> El INVESTIGADOR PRINCIPAL y la INSTITUCIÓN acuerdan realizar el Estudio y mantener registros y datos durante la vigencia del presente CONVENIO, y con posterioridad al cierre del sitio por un periodo de (5) años de acuerdo a la normatividad vigente, atendiendo a</p>	<p><b>15.1 <u>Laws of the Health Authorities.</u></b> The Principal Investigator and the Institution agree to conduct the Study and keep records and data during the term of this Agreement and subsequent to it for a period of five (5) years in accordance with current regulations and all applicable legal and regulatory requirements.</p>

↑

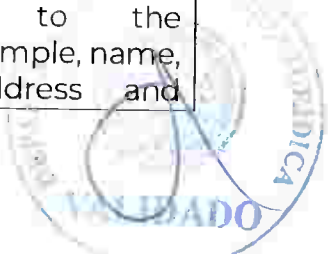
*[Handwritten signature]*



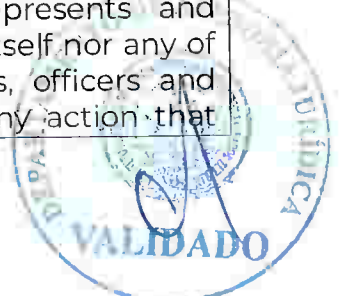
5725

<p>todos los requisitos legales y normativos aplicables, incluidos, entre otros, cualquier requisito emanado de las Guías Internacionales de Buenas Prácticas Clínicas ("GCP" por sus siglas en ingles) y la Declaración de Helsinki, las disposiciones de las Autoridades Sanitarias aplicables y cualquier reglamentación vigente.</p>	<p>including but not limited to, any requirement from the International Guidelines on Good Clinical Practices (GCP) and the Declaration of Helsinki, provisions from the appropriate Health Authorities and any regulation in force.</p>
<p><b>15.2 Datos personales.</b> Para efectos de este CONVENIO se entiende por dato personal (de aquí en adelante referido como "El Dato Personal"), cualquier información concerniente a una persona física identificada o identificable, conforme a lo dispuesto por la Ley Federal para la Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados (en su conjunto referidos como "La Ley").</p> <p>Las PARTES acuerdan que el tratamiento de datos personales, en caso de que se requiera, atenderá a la normatividad vigente y aplicable para cada una de ellas.</p> <p>La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL se rigen por 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.</p>	<p><b>15.2 Privacy Laws.</b> For the purposes of this Agreement, personal data (hereinafter referred to as "Personal Data") means any information concerning an identified or identifiable natural person, in accordance with the provisions of the Federal Law for the Protection of Personal Data Held by Obligated Parties (collectively referred to as "The Law").</p> <p>The parties agree that the treatment of personal data, in case it is required, will comply with the regulations in force and applicable to each of them.</p> <p>The Institution and the Principal Investigator are governed by the Federal Law of Transparency and Access to Public Information, the General Law of Transparency and Access to Public Information, the General Law of Protection of Personal Data in Possession of Obligated Subjects, and the General Law of Protection of Personal Data in Possession of Obligated Subjects.</p>
<p><b>15.3</b> Las PARTES convienen en que la recolección, el tratamiento y en su caso la divulgación de datos personales y de información médica relacionada con el paciente del Estudio y los datos personales relacionados con EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, y con el personal de investigación de la INSTITUCION (por</p>	<p><b>15.3</b> The PARTIES agree that the collection, processing and, if applicable, the disclosure of personal data and medical information related to the Study Patients and personal data related to the PRINCIPAL INVESTIGATOR, and to the INSTITUTION Staff (for example, name, hospital or clinic address and</p>

*[Handwritten signature and initials in blue ink]*

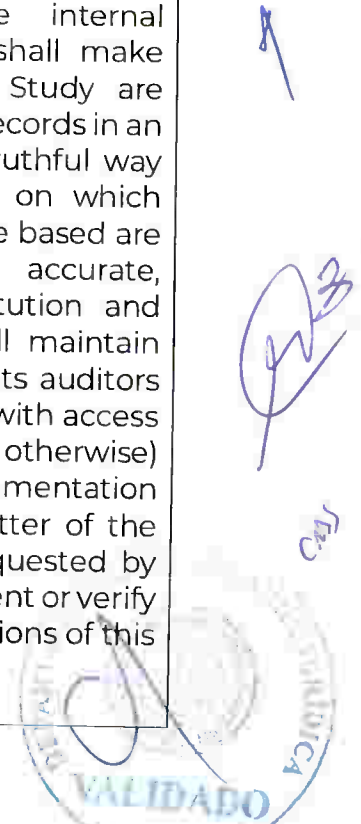


<p>ejemplo, nombre, hospital o domicilio de la clínica y teléfono, curriculum vitae) están sujetos al cumplimiento de la normatividad vigente y aplicable para cada una de ellas, en el tema de la protección de datos personales.</p> <p>En aquellos casos en los que recaben datos personales, cada una de, las PARTES convienen en tomar las medidas adecuadas para salvaguardar los datos recabados, y mantener la confidencialidad de los SUJETOS DEL ESTUDIO, y de la información sanitaria y médica relacionadas, para informarles adecuadamente a los SUJETOS DEL ESTUDIO sobre la compilación y procesamiento de sus datos personales, con el fin de darle a los SUJETOS DEL ESTUDIO" acceso razonable a sus datos personales y para impedir el acceso a personas no autorizadas.</p>	<p>telephone number, curriculum vitae) are subject to compliance with the regulations in force and applicable to each of them, on the subject of the protection of personal data.</p> <p>In those cases in which personal data are collected, each of the PARTIES agree to take appropriate measures to safeguard the data collected, and to maintain the confidentiality of STUDY SUBJECTS, and of the related health and medical information, to adequately inform STUDY SUBJECTS about the collection and processing of their personal data, in order to give STUDY SUBJECTS reasonable access to their personal data and to prevent access by unauthorized persons.</p>
<p><b>15.4 Cumplimiento con las leyes anticorrupción.</b> La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL declaran y garantizan que ni el INVESTIGADOR PRINCIPAL, ni la INSTITUCIÓN, ni ninguna de sus afiliadas, ni ninguno de sus respectivos directores, oficiales, empleados o agentes (todos los anteriores, incluyendo las afiliadas conjuntamente, "Representantes de la Institución") ha tomado cualquier acción que pudiera resultar en una violación por dichas personas de leyes, reglas o regulaciones locales o internacionales de anticorrupción aplicables a la INSTITUCIÓN y/o al PATROCINADOR y/o al INVESTIGADOR PRINCIPAL o a ambos (conjuntamente las "<b>Leyes Anticorrupción</b>"). Janssen Cilag S.A. de C.V declara y garantiza que ni ella misma ni ninguno de sus respectivos</p>	<p><b>15.4 Compliance with Anti-Corruption Laws.</b> Institution and Principal Investigator represent and warrant that neither the Principal Investigator, nor the Institution, nor any of its affiliates, nor any of their respective directors, officers, employees or agents (all of the foregoing, including affiliates collectively, "Institution Representatives") have taken any action that would result in a violation by such persons of local or international anti-bribery laws, rules or regulations applicable to either or both the Institution and Sponsor and Principal Investigator (collectively the "<b>Anti-Corruption Laws</b>"). Janssen Cilag S.A. de C.V represents and warrants that neither itself nor any of its respective directors, officers and employees will take any action that</p>



Handwritten signature and initials, including 'Q3' and 'CNS'.

<p>directores, funcionarios y empleados tomarán ninguna medida que pueda resultar en una violación por parte de dichas personas de las Leyes Anticorrupción.</p>	<p>would result in a violation by such persons of Anti-Corruption Laws.</p>
<p>La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL no realizarán, directa o indirectamente, ningún pago, ni ofrecerán o transferirán nada de valor, ni acordarán o prometerán realizar ningún pago ni ofrecerán o transferirán nada de valor, a un funcionario o empleado del gobierno, a ningún partido político ni a ningún candidato a un cargo político ni a ningún otro tercero con el fin de influir en las decisiones relacionadas con el PATROCINADOR y/o sus negocios de forma que se infrinjan las Leyes Anticorrupción.</p>	<p>Institution and Principal Investigator shall not, directly or indirectly, make any payment, or offer or transfer anything of value, or agree or promise to make any payment or offer or transfer anything of value, to a government official or government employee, to any political party or any candidate for political office or to any other third party with the purpose of influencing decisions related to the Sponsor and/or its business in a manner that would violate Anti-Corruption Laws.</p>
<p>La INSTITUCIÓN, los Representantes de la Institución y el INVESTIGADOR PRINCIPAL han llevado y conducirán sus negocios en cumplimiento con las Leyes Anticorrupción.</p>	<p>Institution, Institution's Representatives, and Principal Investigator have conducted and will conduct their businesses in compliance with the Anti-Corruption Laws.</p>
<p>La INSTITUCIÓN, y el INVESTIGADOR PRINCIPAL mantendrán un control de contabilidad interno efectivo y se asegurarán de que todos los aspectos de este Estudio queden registrados en sus libros y registros de manera exacta, completa y veraz, y de que los documentos en los que dichos libros y registros están basados sean en todos los aspectos exactos, completos y veraces. La INSTITUCIÓN, y el INVESTIGADOR PRINCIPAL mantendrán y proporcionarán al PATROCINADOR, a sus auditores y a otros representantes, acceso a los registros (financieros o de otro tipo) y documentación soporte relacionada con el objeto del CONVENIO según sea solicitado por el PATROCINADOR a efecto de documentar o verificar el</p>	<p>Institution and Principal Investigator shall maintain effective internal accounting control and shall make sure all aspects of this Study are recorded in its books and records in an accurate, complete and truthful way and that the documents on which such books and records are based are in all major aspects accurate, complete and true. Institution and Principal Investigator shall maintain and provide Sponsor and its auditors and other representatives with access to records (financial and otherwise) and supporting documentation related to the subject matter of the Agreement as may be requested by Sponsor in order to document or verify compliance with the provisions of this section; and</p>





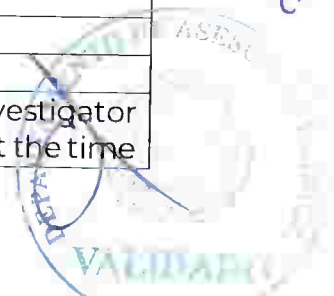
<p>cumplimiento de las disposiciones incluidas en esta sección; y</p> <p>Sin perjuicio de la sección 5, Plazo y Rescisión y 10, Indemnización, si la INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL fallan en cumplir alguna de las disposiciones de esta sección, dicha falla se considerará un incumplimiento material del CONVENIO y, ante cualquier falla, el Patrocinador tendrá el derecho a terminar el CONVENIO con efecto inmediato mediante previa notificación por escrito a la INSTITUCIÓN y al INVESTIGADOR PRINCIPAL sin que el PATROCINADOR tenga ninguna responsabilidad financiera u otra responsabilidad de cualquier naturaleza que resulte de dicha terminación de acuerdo con lo estipulado en el presente CONVENIO.</p>	<p>Notwithstanding Term and Termination Section, and 10, Indemnity, if Institution and Principal Investigator fail to comply with any of the provisions of this section, such failure shall be deemed to be a material breach of the Agreement and, upon any such failure, Sponsor shall have the right to terminate the Agreement with immediate effect upon written notice to Institution and Principal Investigator without Sponsor having any financial liability or other liability of any nature whatsoever resulting from any such termination.</p>
<p><b>16. Caso Fortuito o de Fuerza Mayor:</b></p> <p>LAS PARTES no serán responsables del incumplimiento total o parcial de las obligaciones pactadas en el presente CONVENIO que tengan origen en causas de fuerza mayor o caso fortuito.</p> <p>Entendiéndose por esto a todo acontecimiento presente o futuro, ya sea fenómeno de la naturaleza o que este fuera del dominio de la voluntad del hombre, que no pueda preverse o que aun previendo no puede evitarse (como caso fortuito, explosión, enfermedad, factores climáticos, guerra, terrorismo, insurrección, huelga civil, disturbios o falta de energía), la Parte afectada, mediante notificación escrita a la otra parte, se excusará del cumplimiento en la medida de ese impedimento,</p>	<p><b>16 Unforeseen Circumstances or Force Majeure:</b></p> <p>THE PARTIES shall not be liable for the total or partial breach of the obligations agreed upon in this AGREEMENT that have their origin in causes of force majeure or fortuitous event.</p> <p>This is understood as any present or future event, whether a natural phenomenon or beyond the control of man's will, which cannot be foreseen or even if foreseen cannot be avoided (such as acts of God, explosion, disease, climatic factors, war, terrorism, insurrection, civil strike, riots or lack of energy), the affected Party, by written notice to the other Party, shall be excused from performance to the extent of such impediment, restriction, interference or delay,</p>



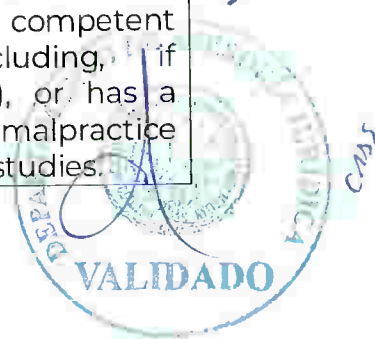
<p>restricción, interferencia o demora, siempre que la Parte afectada tome todos los recaudos necesarios para evitar o eliminar las causas del incumplimiento y continúe con la ejecución con la mayor determinación una vez que se eliminen esas causas.</p> <p>En este sentido, ninguna de las PARTES tendrá responsabilidad civil por daños y perjuicios que pudieran causarse a la contraparte con motivo del incumplimiento del presente CONVENIO.</p> <p>Una vez superados dichos eventos, se reanudará el cumplimiento de las obligaciones pactadas, preferentemente en los alcances pactados, en su caso los que convengan las PARTES acorde a la situación actual en el momento que se reanuden.</p>	<p>provided that the affected Party shall take all necessary steps to avoid or remove the causes of non-performance and continue performance with the utmost determination once such causes are removed.</p> <p>In this sense, none of the PARTIES shall have any civil liability for damages that may be caused to the other Party by reason of the non-performance of this AGREEMENT.</p> <p>Once such events have been overcome, compliance with the agreed obligations shall be resumed, preferably within the agreed scopes, and if applicable, those agreed upon by the PARTIES according to the current situation at the time they are resumed.</p>
<p><b>17. Anexos:</b></p> <p>Forman parte del CONVENIO los siguientes anexos:</p> <p><b>Anexo A:</b> Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria;</p> <p><b>Anexo B:</b> Protocolo de Investigación;</p> <p><b>Anexo C:</b> Cronograma y Presupuesto de Pago;</p> <p><b>Anexo D:</b> Autorización de los Comités Pertinentes;</p> <p><b>Anexo E:</b> Consentimiento Informado (versiones aprobadas);</p> <p><b>Anexo F:</b> Instructivo de Farmacovigilancia, Cosmetovigilancia y Tecnovigilancia</p> <p><b>Anexo G:</b> Carta de confirmación de Autoridad (en caso de que exista CRO)</p>	<p><b>17. Exhibits:</b></p> <p>The following Exhibits are part of this Agreement:</p> <p><b>Exhibit A:</b> Favorable opinion from the COFEPRIS through its Health Authorization Committee;</p> <p><b>Exhibit B:</b> Research Protocol;</p> <p><b>Exhibit C:</b> Budget and Payment Schedule;</p> <p><b>Exhibit D:</b> Authorization from the Relevant Ethics Committees;</p> <p><b>Exhibit E:</b> Informed Consent Form;</p> <p><b>Exhibit F:</b> Pharmacovigilance, Cosmetic Monitoring and Medical Device Monitoring clause</p> <p><b>Exhibit G:</b> CRO Confirmation Letter of Delegation</p>
<p><b>18 Conflicto de Intereses:</b></p> <p>La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL declaran y garantizan que,</p>	<p><b>18. Conflicts of Interest:</b></p> <p>Institution and Principal Investigator represent and warrant that at the time</p>

Handwritten signature in blue ink, possibly "G. B. 3".

Handwritten initials "CAS" in blue ink.



<p>en el momento de la firma del presente CONVENIO, la prestación de los servicios por parte de la INSTITUCIÓN y del INVESTIGADOR PRINCIPAL y el personal de la INSTITUCIÓN y la aceptación de las aportaciones de los gastos según lo establecido en el Anexo C cumplen con todas las políticas y procedimientos de la INSTITUCIÓN, y que la prestación de dichos servicios por parte del INVESTIGADOR PRINCIPAL no presenta un conflicto de intereses con las obligaciones oficiales del INVESTIGADOR PRINCIPAL con la INSTITUCIÓN.</p> <p>Las PARTES declaran y garantizan que no tienen ningún conflicto de interés que les impida cumplir con sus deberes y obligaciones en virtud del presente CONVENIO.</p>	<p>this Agreement was executed, Institution and Principal Investigator and Institutions staff's performance of the services and acceptance of payment or reimbursement of expenses as set forth in Exhibit C are in compliance with all policies and procedures of Institution, and Principal Investigator's performance of such services does not present a conflict of interest with Principal Investigator's official duties with Institution.</p> <p>The Parties represent and warrant that they have no conflict of interest that would prevent them from fulfilling their duties and obligations under this Agreement.</p>
<p><b>19. Exclusion y Declaración Financiera:</b></p>	<p><b>19. Debarment and Financial Disclosure:</b></p>
<p>El INVESTIGADOR PRINCIPAL y la INSTITUCIÓN acuerdan que a la firma del presente CONVENIO (i) no han sido suspendidos por una autoridad de salud competente (incluida, si corresponde, la Administración de Alimentos y Medicamentos ("FDA" por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos); y (ii) no han sido sentenciados por mala praxis en relación con la realización de ensayos clínicos.</p> <p>La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL, no emplearán ni contratarán a ninguna persona, ya sea directa o indirectamente, para que preste servicios en virtud del presente CONVENIO, si dicha persona hubiese sufrido la suspensión de su licencia por una autoridad de salud competente (incluida, si corresponde, la FDA de los Estados Unidos) o contra</p>	<p>Principal Investigator and Institution confirm that at the time this Agreement was signed (i) they are not debarred by a competent health authority (including, if applicable, the US FDA); and (ii) have not been sentenced for malpractice related to the conduct of studies.</p> <p>The the Institution and Principal Investigator, hall does not employ, hire or contract anyone, whether directly or indirectly, to provide services under this Agreement, if that person had his license suspended by a competent health authority (including, if applicable, the US FDA), or has a lawsuit sentenced for malpractice related to the conduct of studies.</p>



<p>quien se hubiera dictado sentencia firme por mala praxis relacionada con la realización de estudios clínicos. El PATROCINADOR podrá solicitar por escrito, a la INSTITUCIÓN y al INVESTIGADOR PRINCIPAL en un plazo de quince (15) días, una confirmación por escrito del cumplimiento de la obligación descrita. Esta constituirá una declaración y garantía válida durante la vigencia del presente CONVENIO, y la INSTITUCIÓN y/o el INVESTIGADOR PRINCIPAL, notificarán a la brevedad cualquier cambio de la condición de la declaración y garantía establecida en esta sección.</p>	<p>The Sponsor may make a written request to the Principal Investigator and the Institution for written confirmation within fifteen (15) days regarding compliance with that obligation. This will be a statement and current warranty during the term of this Agreement, and the Institution and/or Principal Investigator will notify the Sponsor immediately about any change to the state of the statement and warranty established in this section.</p>
<p>El PATROCINADOR declara y garantiza que no está inhabilitado o excluido. Además, el PATROCINADOR mantiene un proceso razonable para garantizar que ningún empleado o contratista del PATROCINADOR que esté inhabilitado o excluido preste servicios en relación con el Estudio. En caso de que el PATROCINADOR se entere de que un empleado o contratista del PATROCINADOR está inhabilitado o excluido, el PATROCINADOR retirará de inmediato a dicha persona de su participación en el Estudio.</p>	<p>Sponsor represents and warrants that it is not Debarred. In addition, Sponsor maintains a reasonable process to ensure that no Sponsor employees or contractors who are Debarred perform services in connection with the Study. In the event Sponsor learns that a Sponsor employee or contractor is Debarred, Sponsor shall promptly remove such individual from involvement in the Study.</p>
<p><b>19.1 Declaración Financiera.</b> El INVESTIGADOR PRINCIPAL y la INSTITUCIÓN previa solicitud por escrito de una autoridad competente, compartirán la información financiera para que el PATROCINADOR cumpla con los requisitos de divulgación establecidos por las autoridades sanitarias locales y/o la FDA, la asociación de comercio relevante o repartición similar, o con otras leyes nacionales o locales aplicables, emitida por una autoridad competente, incluida toda</p>	<p><b>19.1 Financial Disclosure.</b> Following a written request from a competent Authority, the Principal Investigator and the Institution will also give the Sponsor all of the information necessary for the Sponsor to comply with disclosure requirements established by the local health authorities and/or the FDA, relevant trade association or similar body, or other applicable national or local laws, including all information that must be disclosed with respect to any financial relationship between the Sponsor and</p>



*[Handwritten signature]*

CMS



<p>información que deba ser divulgada con respecto a cualquier relación financiera entre el PATROCINADOR y la INSTITUCIÓN/INVESTIGADOR PRINCIPAL y cualquier otro investigador o cualquier otro agente o empleado de la INSTITUCIÓN y del INVESTIGADOR PRINCIPAL que participe en el Estudio.</p>	<p>the Institution/Principal Investigator/any other investigator or any other agent or employee of the Institution/Principal Investigator who participates in the Study.</p>
---	--

<p><b>20. Registro y otra Información Relacionada:</b></p>	<p><b>20. Registration and other Related Information:</b></p>
--	---

<p>Antes del inicio del reclutamiento, el PATROCINADOR deberá registrar públicamente la sinopsis del Protocolo tanto del FÁRMACO DEL ESTUDIO como de las medicinas del estudio comercializadas que cumplen al menos con uno de los siguientes criterios: (a) estudios que están adecuadamente diseñados y bien controlados, o (b) estudios para evaluar la eficacia en los que se utiliza un producto medicinal para el tratamiento de una enfermedad o afección grave o que amenaza la vida, o (c) estudios clínicos que tienen por objeto ser publicados en la bibliografía internacional revisada por colegas <a href="http://www.icmje.org">http://www.icmje.org</a>. Los resúmenes del Protocolo que se inscriban públicamente contendrán el conjunto mínimo de datos de registro establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de veinte (20) artículos adoptados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. El registro se realizará en el sitio web de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos diseñado para este propósito en: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>. Asimismo, se podrán utilizar páginas web equivalentes y páginas web del Patrocinador para fines de registro. Cualquier persona que accede a una lista de ensayos para consultar un</p>	<p>Prior to the start of recruitment, the Sponsor must publicly record the abstract of the Protocol for both the Study Drug, as well as the marketed study medicines that meet at least one of the following criteria: (a) studies that are properly designed and well controlled; or (b) studies to evaluate efficacy, where a medicinal product is used for treating a severe or life-threatening disease or condition; or (c) clinical studies whose purpose is to be published in the peer-reviewed international literature (<a href="http://www.icmje.org">http://www.icmje.org</a>). Summaries of the Protocol that are publicly recorded will contain the minimum registration data set established by the World Health Organization (WHO) of twenty (20) items adopted by the Committee of Medical Journal Editors. Registration will be made on the web site of the United States National Library of Medicine, designed for this purpose at: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>. In addition, equivalent web pages and web pages from the Sponsor may be used for the purposes of registration. Any person accessing a study listing for a study on <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> may elect to complete an online eligibility-screening questionnaire. For Study Subjects screened as potentially eligible in the Institution's</p>
--	--

4

23  
 0145



<p>ensayo en <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> puede decidir completar un cuestionario de elegibilidad-selección en línea. Para Sujetos del Estudio seleccionados como posiblemente elegibles en el área geográfica de la Institución y/o del Investigador Principal, el Investigador Principal recibirá un informe con la selección completa y la información de contacto del Sujeto del Ensayo. El Investigador Principal acuerda hacer un seguimiento del informe y documentarlo en los registros fuente.</p>	<p>and/or Principal Investigator's geographical area, Principal Investigator will receive a report with the completed screen and the Study Subject's contact information. Principal Investigator agrees to follow-up on the report and to document such follow-up in source records.</p>
<p><b>21. Contratistas Independientes:</b></p> <p>Las PARTES reconocen y entienden que, son y serán los patrones de sus empleados que participen en el PROTOCOLO y por lo tanto, cada una de éstas en forma independiente, y como tal las Partes acuerdan que no harán reclamación ni presentarán cargos recíprocos por vacaciones, baja por enfermedad, indemnizaciones por despido, accidentes laborales u otras contribuciones, obligaciones pagaderas a sus respectivos empleados de cualquier tipo.</p> <p>Las PARTES actúan en calidad de contratistas independientes cada una de ellas, y no como empleados ni agentes la una de la otra.</p>	<p><b>21. Independent Contractors:</b></p> <p>The Parties hereby acknowledge and mutually comprehend that they shall assume the status of employers for their respective employees engaged in the conduct of the Study. and as such the Parties agree that they will not make any claims or bring reciprocal charges for remuneration, vacation, sick leave, retirement benefits, social benefits, occupational accidents, disability, or unemployment benefits or employment of any type.</p> <p>The PARTIES act as independent contractors of each other, and not as employees or agents of each other.</p>
<p><b>22. Cesión de derechos :</b></p> <p>El Patrocinador tendrá derecho a ceder o transferir las obligaciones del presente convenio sin el consentimiento previo por escrito de la Institución e Investigador Principal a una filial del Patrocinador. En tal caso, el Patrocinador notificará la</p>	<p><b>22. Assignment:</b></p> <p>Sponsor will have the right to assign or transfer this Agreement without the prior written consent of Institution and Principal Investigator to (i) an affiliate of Sponsor, and (ii) a party that acquires all or substantially all of that portion of the business of Sponsor to</p>

↑  
  
 CAS



<p>cesión a la Institución. En todos los demás casos, las partes no cederán ni transferirán sus derechos y obligaciones en virtud del presente contrato a otra sin haber obtenido previamente el consentimiento por escrito de las otras partes, siempre y cuando dicho consentimiento no sea denegado ni demorado injustificadamente. Sin perjuicio de lo anterior, en el momento de cualquier cesión o transferencia, el cesionario asumirá y contraerá expresamente todas las responsabilidades legales y obligaciones derivadas del presente Convenio. El presente Convenio será vinculante y redundará en beneficio de las Partes respectivas y de sus sucesores y derechohabientes legítimos.</p>	<p>which this Agreement pertains, whether by merger, sale of assets, consolidation or otherwise. In such event, Sponsor shall provide notice of the assignment to Institution. In all other instances, the parties shall not assign or transfer its rights and obligations under this Agreement to another without having previously obtained written consent from the other parties, provided such consent shall not be unreasonably withheld or delayed. Subject to the foregoing, upon any assignment or transfer, the assignee shall expressly assume and undertake all legal responsibilities, obligations, and liabilities under this Agreement. This Agreement will be binding and to the benefit of the respective Parties and their successors and legitimate claimants.</p>
<p>Las partes acuerdan a que, en caso de El Patrocinador ceda o transfiera las obligaciones del presente Convenio una filial del Patrocinador, una vez que se haga la notificación de dicha cesión o transferencia, las partes deberán suscribir una Enmienda de Asignación del Convenio Modificatorio, en el cual se establezca que el cumplimiento de las obligaciones del Patrocinador se llevarán a cabo por la filial a la que cedió las obligaciones del presente Convenio, lo anterior sin perjuicio de que el Patrocinador sigue siendo responsable ante la Institución del cumplimiento de las obligaciones establecidas en el presente Convenio hasta que la Institución reciba la notificación.</p>	<p>The parties agree that, in the event that the Sponsor assigns or transfers the obligations of this Agreement to a subsidiary of the Sponsor, once notification of said assignment or transfer is made, the parties must sign an Assignment Amendment, in which it is established that compliance with the Sponsor's obligations will be carried out by the subsidiary to which it assigned the obligations of this Agreement, the foregoing without prejudice to the fact that the Sponsor remains responsible to the Institution for compliance with the obligations established in this Agreement until the notification is received by the Institution.</p>
<p><b>23. Disposiciones Generales:</b></p>	<p><b>23. General Provisions:</b></p>
<p>Si alguna parte del presente <b>CONVENIO</b> resultara inaplicable, el resto del EL CONVENIO continuará en vigencia.</p>	<p>If any portion of this Agreement turns out not to be applicable, the rest of the Agreement will remain in force.</p>

4

23



CMS

<p><b>23.1</b> El presente CONVENIO constituye el acuerdo íntegro de las PARTES con respecto a su contenido, éste sustituye expresamente a toda declaración o acuerdo previo o contemporáneo, sea oral o escrito. Los anexos, constituyen una parte integrante del presente CONVENIO. Si cualquiera de las disposiciones definidas en los Anexos entra en conflicto con alguna de las disposiciones de este CONVENIO, los términos de los Anexos tendrán precedencia.</p>	<p><b>23.1</b> This Agreement constitutes the entire agreement of the Parties with respect to its content. This Agreement expressly replaces any prior or current statement or agreement, whether oral or written. The Exhibits are an integral part of this Agreement. If any of the provisions defined under the Exhibits conflicts with any of the provisions of this Agreement, the terms of the Exhibits will take precedence.</p>
<p><b>24. Ley Vigente y Jurisdicción:</b>                  Las PARTES acuerdan someterse a la jurisdicción de los Tribunales de la Ciudad de México.                   Este CONVENIO se registrará e interpretará de conformidad con las leyes de México, independientemente de cualquier disposición con respecto a los principios sobre conflictos de leyes.</p>	<p><b>24. Jurisdiction:</b>                  The Parties agree to submit to the Ordinary Courts of Mexico City                   This Agreement will be governed and interpreted in accordance with the laws of Mexico, regardless of any provision regarding principles on conflicts of laws.</p>
<p><b>25. Notificación:</b>                  Toda notificación que deba hacerse en virtud del presente CONVENIO deberá realizarse por el correo local, enviarse por fax o entregarse personalmente, como al domicilio que a continuación se describe:</p>	<p><b>25. Notification:</b>                  Any notification that must be sent under this Agreement must be sent by local mail, fax, or delivered personally, as follows:</p>

1

*[Handwritten signature]*

2025





**Por el Patrocinador:**  
**JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC**  
 920 Route 202 South Raritan, New Jersey 08869  
**Atención:** John Albanese /Legal Representative

**Investigador Principal:**  
 Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito  
 AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15 COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI,  
 C.P. 14080, ALCALDÍA TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO.

**POR LA INSTITUCION:**  
Instituto Nacional Centro Médico y Nutrición Dr. Salvador Zubirán  
 Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.  
**Atención:** Dr. José Sifuentes Osornio/Lic. Adelina Martínez Torres

<p><b>26. Modificaciones al CONVENIO:</b>          Ni el presente <b>CONVENIO</b>, ni ninguno de sus <b>Anexos</b> podrán ser alterados, reformados ni modificados salvo mediante un documento escrito firmado por todas las PARTES del presente.</p>	<p><b>26. Modifications to the Agreement:</b>          This Agreement, or any of its Exhibits, may not be altered, amended, or modified except by a written document signed by all Parties hereto.</p>
<p><b>27. Conflictos con el PROTOCOLO:</b>          Si cualquiera de las disposiciones contenidas en el presente CONVENIO fuera contraria a cualquier disposición de EL PROTOCOLO , el Protocolo prevalecerá en cuestiones de medicina, ciencia y en la realización del Estudio. El presente CONVENIO prevalecerá en relación con todos los demás conflictos.</p>	<p><b>27. Conflicts with the Protocol:</b>          If any of the provisions in this Agreement violate any provision of the Study Protocol, the Protocol will prevail on issues of medicine, science and as it pertains to the performance of the Study. This Agreement will prevail over all other conflicts.</p>
<p><b>28. Vigencia posterior:</b>          Las siguientes disposiciones y otros derechos y obligaciones que por su naturaleza claramente tienen la intención de mantener su vigencia</p>	<p><b>28. Survival:</b>          The following provisions and other rights and obligations which, by their nature are clearly intended to survive termination shall remain in force</p>

4

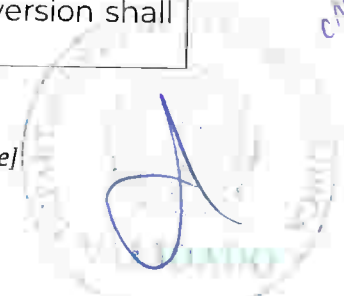
Q-3

C.M.S.

<p>tras la terminación anticipada, continuarán en vigencia con posterioridad a la rescisión del presente CONVENIO: utilización de Datos, Patentes, Titularidad de los Datos, Confidencialidad, Publicación, Indemnización, Leyes Aplicables, Conflictos de Intereses, Disposiciones Generales.</p>	<p>subsequent to termination of this Agreement: Data Usage, Patents, Data Ownership, Confidentiality, Publication, Indemnification, Applicable Laws, Conflict of Interests, General provisions.</p>
<p><b>29. Garantía:</b>                  La INSTITUCIÓN y el INVESTIGADOR PRINCIPAL entienden y acuerdan que el PATROCINADOR no garantizará ninguna declaración, ya sea expresa o implícita, acerca de los resultados del uso del Fármaco del Estudio o de la Información Confidencial del Patrocinador. Sin limitar la generalidad de lo anterior, el Patrocinador expresamente renuncia a toda garantía de comercialización o aptitud para un fin particular.</p>	<p><b>29. Warranty:</b>                  The Institution and the Principal Investigator understand and agree that the Sponsor will not warrant any statement, whether express or implied, regarding use of the Study Drug or Sponsor Confidential Information. Without limiting the general nature of the foregoing, the Sponsor expressly waives all warranties of merchantability or fitness for a particular purpose.</p>
<p><b>30. Representantes Autorizados:</b>                  Cada suscriptor del presente CONVENIO declara personalmente que tiene facultad para vincularse legalmente a través del presente CONVENIO. Los suscriptores no son de otro modo partes del presente CONVENIO, salvo disposición en contrario establecida en alguna otra sección del presente.</p>	<p><b>30. Authorized Representatives:</b>                  Every signatory to this Agreement personally states that they have the authority to legally bind themselves to this Agreement. The signatories are in no other way parties to this Agreement, unless otherwise established in another section herein.</p>
<p><b>31. Conflictos entre las versiones en Español y en Inglés del CONVENIO:</b>                  Este EL CONVENIO es escrito y se celebra en el idioma español y en inglés. En caso de divergencia entre la versión en inglés y la de español de este CONVENIO, la versión en español prevalecerá.</p>	<p><b>31. Conflicts between the Spanish and English versions:</b>                  This Agreement is written and executed in Spanish and English. In case of divergence between the English and Spanish versions of this Agreement, the Spanish version shall prevail.</p>

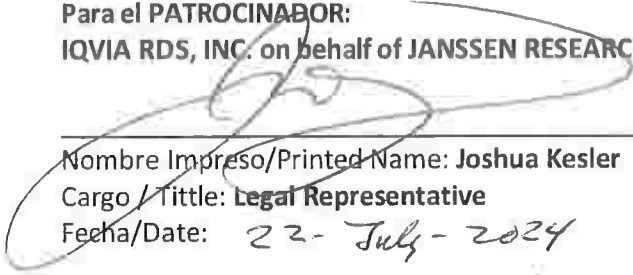
*[Handwritten signature and initials in blue ink]*

*[Las firmas siguen en la página siguiente / Signatures Follow on the next page]*




EN FE DE LO CUAL, LAS PARTES firman el presente CONVENIO conforme a los términos y condiciones aquí expresados.	IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto sign this Agreement according to the terms and conditions stated herein.
---	---

Para el PATROCINADOR:  
IQVIA RDS, INC. on behalf of JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC


  
Nombre Impreso/Printed Name: **Joshua Kesler**  
Cargo / Title: **Legal Representative**  
Fecha/Date: 22 July 2024


Joshua Kesler  
Associate Director  
Country Site Activation  
IQVIA RDS, Inc.

Para la INSTITUCION:  
**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

Firma/Signature:   
Nombre Impreso/Printed Name: **DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**  
Cargo / Title: **DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR**  
Fecha/Date: 14 agosto 2024

ASISTE / ASSISTED BY

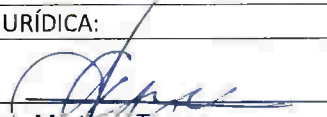
  
DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

  
DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA y PSIQUIATRÍA

Para el INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Firma/Signature:   
Nombre/Name: **DR. Carlos Gerardo Cantú Brito**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN / PRINCIPAL INVESTIGATOR OF THE RESEARCH PROJECT**

PARA USO EXCLUSIVO DE LA INSTITUCIÓN

REVISIÓN JURÍDICA:  
  
Lcda. Adelina Martínez Torres  
Jefa del Departamento de Asesoría Jurídica



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

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

SALUD COFEPRIS

Quantiles Mexico S. de F.L. de C.V.
Calle: Vascotto Rio Becerra
Lat: 27, Int: Piso 1
Cód: México
C.P. 06910
Méx. Benito Juárez, C.F. Ciudad de México

Comisión de Autorización Sanitaria
Comisión de Autorización Sanitaria
Comisión de Autorización Sanitaria



No. Autorización Inicial: 233300410A0096
Ciudad de México, a 13 junio 2024

Con fundamento en los artículos 4 párrafo cuarto, 8, 14 y 16 párrafo primero y segundo de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 1, 2 fracción I, 14 primer párrafo, 16, 17, 26, 39 fracción XXI, XIV y XXVII de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, 1 párrafo primero, 2, 3, 9, 13, 15, 15 A fracciones II y III, 16 fracción X, 28, 32, 35, 39, 57 fracción I, 59 y 69-C último párrafo de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1, 3 fracciones IX y XXVIII, 4 fracción III, 12 inciso A fracción IX, X, 17 bis fracción IV, 100, 101, 102, 103 bis 3, 103 bis 4, 194 bis, 221, 222, 222 bis, 223, 224, 224 bis, 229, 230 primer párrafo, 231, 292, 305, 316, 317, 317 bis, 317 bis 1, 318, 319, 368, 369, 371, 378 y 393 de la Ley General de Salud; 1, 3, 4, 5 apartado A, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 90, 99, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 118 y 131 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 1, 2 fracciones II, VII Bis 1, VII bis 2, VII bis 3, XI, XIII bis 3, XIV bis, XV, 7 fracciones I y II, 8, 29, 31, 38 del Reglamento de Insumos para la Salud; 1, 2 inciso C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, 1, 3 fracción 1 inciso b), X) y 9), VII y XIII, 4 fracción II inciso c), 11 fracciones VI y XI, 14 fracción 1 y 21 del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; Décimo Primero fracción I y VIII del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 07 de abril de 2010; 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 inscrita en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria publicado en el Diario Oficial de la Federación el 28 de enero del 2011 y sus modificaciones, en respuesta a la solicitud con número de ingreso 243300912XB0047 de fecha 07/febrero/2024 y al 243300912XB0047 de fecha 30/mayo/2024 de RESPUESTA A PREVENCIÓN, recibida a través de DIGIPRIS; Regulación en línea, hago de su conocimiento que la documentación e información presentada cumple con los requisitos y disposiciones establecidas en la regulación sanitaria, por lo que se emite la presente AUTORIZACIÓN para la inclusión de centro del protocolo de investigación.

Datos generales del protocolo
Titulo
Numero de protocolo
Acronimo
Patrocinador
Numero de autorizacion inicial

Handwritten signature and official stamp of the Health Authorization Committee.

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD

**COFEPRIS**  
COMISIÓN FEDERAL DE PROTECCIÓN ROP  
SECRETARÍA DE SALUD

Quintiles Mexico S. de C.V. de C.V.  
Calle: Viaducto Río Becerra  
Ext: 27. Int: Piso 1  
Col: Nápoles  
C.P. 05810  
Mpio. Benito Juárez, E.F. Ciudad de México



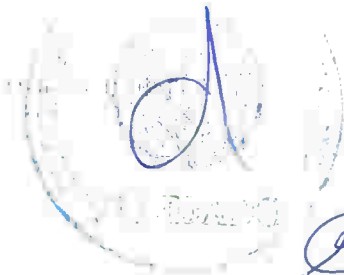
243300912XBC047 / 2024  
**No. Autorización Inicial: 233300410A0096**  
Ciudad de México, a 13 junio 2024

Centros de Investigación Autorizados	
Centro de Investigación	Investigador principal
Denominación del Centro de Investigación Tipo y nombre de localidad Número Exterior Número Interior Alcaldía o Municipio Entidad Federativa	Nombre completo del Investigador principal Tipo de identificación Número de identificación Entidad Federativa Colonia Código Postal

Centro de Investigación			
Investigador Principal		Centro de Investigación	
Denominación del Centro de Investigación		Denominación del Centro de Investigación	
Tipo y nombre de localidad		Tipo y nombre de localidad	
Número Exterior	Número Interior	Colonia	Código Postal
Alcaldía o Municipio	Municipio	Entidad Federativa	Código Postal

Centro de atención de urgencias			
Denominación del centro de atención de urgencias		Denominación del centro de atención de urgencias	
Tipo y nombre de localidad		Tipo y nombre de localidad	
Número Exterior	Número Interior	Colonia	Código Postal
Alcaldía o Municipio	Municipio	Entidad Federativa	Código Postal

Investigador/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
Protocolo/Protocolo: 70033093STR3001  
Spanish/English



*Handwritten signature and initials*

**SALUD**



**COFEPRIS**

Quintiles Mexico S. de R.L. de C.V.  
Calle: Vialberto Rio Becerra  
Edif: 2V, Int: Piso 3  
Col: Narbonne  
C.P. 06810  
Smo. Benito Juárez, E.F. Ciudad de México



243300512XB0047 / 2024  
**No. Autorización Inicial: 233300410A0096**  
Ciudad de México, a 13 junio 2024

**Comité de ética en Investigación**

Denominación del comité de ética en Investigación		Título y nombre de viabilidad	
Número Exterior	Número Interior	Colonia	Código Postal
Alcalde o Municipio		Entidad Federativa	
Dictamen avalado por		Fecha de dictamen	

**Comité de Investigación**

Denominación del comité de investigación		Título y nombre de viabilidad	
Número Exterior	Número Interior	Colonia	Código Postal
Alcalde o Municipio		Entidad Federativa	
Dictamen avalado por		Fecha de dictamen	

**Comité de bioseguridad**

Denominación del comité de bioseguridad		Título y nombre de viabilidad	
Número Exterior	Número Interior	Colonia	Código Postal
Alcalde o Municipio		Entidad Federativa	
Dictamen avalado por		Fecha de dictamen	

Investigator/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
Protocol/Protocolo: 70033093STR3001  
Spanish/English



Handwritten signature and initials: *[Signature]*  
*[Initials]*

# SALUD COFEPRIS

Quintiles Mexico S. de R.L. de C.V.  
Calle: Viaducto San Severa  
Ext: 21, Int: Piso 1  
Col: Náucalpan  
C.P. 03810  
Mpio. Benito Juárez, E.F. Ciudad de México



243300912X50043 / 2024  
No. Autorización Inicial: 233300410A0096  
Ciudad de México, a 11 junio 2024

### Documentos en Anexo

Protocolo clínico, Versión y Fecha	
Manual del Investigador, versión y fecha	

### Formatos del consentimiento informado, versión / Fecha

- 1. Hoja de consentimiento informado (MSI 4952022) Formato de consentimiento informado para el uso de la muestra de sangre para el estudio 70033093STR3001.
- 2. Hoja de consentimiento informado (MSI 4952022) Formato de consentimiento informado para la recolección de la muestra de sangre para el estudio 70033093STR3001.

### Acuse de recibo de otros documentos

#### Más Documentos en Caso de Aplicar

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DOCUMENTO
Hoja de consentimiento informado (MSI 4952022)	Formato de consentimiento informado para el uso de la muestra de sangre para el estudio 70033093STR3001.	MSI 4952022
Hoja de consentimiento informado (MSI 4952022)	Formato de consentimiento informado para la recolección de la muestra de sangre para el estudio 70033093STR3001.	MSI 4952022

#### Resumen de la emienda

Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil en que surta efecto la notificación del presente, para someter la petición de Corrección Interna, en su caso, debiendo anexar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el ADESBIMIENTO que en caso de no ingresarse en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 42 y 50 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

Documentos aprobados para el (los) centro(s) arriba citado(s) de acuerdo al dictamen de los Comités Evaluadores, en concordancia con el oficio de No. 233300410A0096/2023:

1. Protocolo clínico 70033093STR3001 Emianda 1 del 2 de noviembre de 2023.
2. Manual del Investigador 70033093; BMS 92677 (actualización), Edición 10 del 14 de enero de 2023.

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

### SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN

Nombre Firmante:  
CARLOS GERARDO CANTU BRITO

Certificado:

El presente documento es una copia impresa de un documento electrónico emitido por el Sistema de Información de Gestión de la Autorización Sanitaria (SIGAS) de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS) de la Secretaría de Salud (SS) de México. El documento electrónico es el original y tiene validez legal. El presente documento es una copia impresa de un documento electrónico emitido por el Sistema de Información de Gestión de la Autorización Sanitaria (SIGAS) de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS) de la Secretaría de Salud (SS) de México. El documento electrónico es el original y tiene validez legal.



# SALUD COFEPRIS

Quintana Roo  
Secretaría de Salud  
Calle 17, Zona Pazo 1  
Cm. Roo, Quintana Roo  
C.P. 98500  
Paseo Benito Juárez, D.F., Ciudad de México



No. Autorización Inicial: 233300410A0096  
Ciudad de México, a 12 Junio 2024

Firma:

Cadena Original:

Relación del documento: CAS DEAPE 5 16 001 00 1 01

*[Handwritten signature]*  
CAS





**Anexo B: Protocolo de Investigación Adjunto al presente sin numeración consecutiva /  
Exhibit B: Protocol Attached hereto without consecutive page numbering**

**Janssen Research & Development \***  
**Protocolo clínico**

Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexian, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo

**LIBREXIA-ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR**

Estudio de fase III controlado con placebo de milvexian luego de un accidente isquémico vascular agudo o accidente vascular isquémico transitorio de alto riesgo

**Protocolo 70033093STR3001; fase III**

**Enmienda 1**

**JNJ-70033093; BMS-986177 (Milvexian)**

\*Janssen Research & Development es una organización mundial que opera a través de diferentes entidades legales en distintos países/territorios. Por consiguiente, la entidad legal que actúa como patrocinadora de los estudios de Janssen Research & Development puede variar; por ejemplo, entre otros, Janssen Biotech, Inc.; Janssen Products, LP; Janssen Biologics, BV; Janssen-Cilag International NV; Janssen, Inc.; Janssen Pharmaceutica NV; Janssen Sciences Ireland UC; Janssen Biopharma Inc. o Janssen Research & Development, LLC. El término "patrocinador" se emplea en todo el protocolo para representar estas diversas entidades legales; el patrocinador se identifica en la página de Información de contacto que acompaña al protocolo.

Los estudios realizados en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) se llevarán a cabo de conformidad con las reglamentaciones para nuevos fármacos en investigación (Investigational New Drug, IND) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU (FDA) (Título 21 del CFR, Parte 312).

**Números de identificación del organismo regulador:**

EU CT: 2022-501176-26-00  
IND: 138848

**Estado:** Aprobado  
**Fecha del documento:** 2 de noviembre de 2022  
**Preparado por:** Janssen Research & Development, LLC  
**Número de EDMS:** EDMS-RIM-880500, 1.0

Documento comparativo para comparar: EDMS-RIM-702847 (versión 1.0 y 5.0)

**Cumplimiento de las BPC:** Este estudio se realizará en cumplimiento con las Buenas practicas clinicas y los requisitos regulatorios aplicables.

**Declaración de confidencialidad**

La información proporcionada en este documento contiene secretos comerciales de la compañía, información comercial o financiera que la compañía habitualmente resguarda y trata como confidencial. La información se proporciona en virtud de la garantía de que el destinatario mantendrá la confidencialidad de la información según los estatutos, las reglamentaciones, las normas, las órdenes de protección u otras regulaciones vigentes.

CONFIDENCIAL - Se aplican exenciones según la FOIA de los EE. UU.

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

Investigator/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
Protocol/Protocolo: 70033093STR3001  
Spanish/English



JN3-70033093; BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

HISTORIAL DEL DOCUMENTO	
Documento	Fecha
Enmienda 1	2 de noviembre de 2022
Protocolo original	1 de agosto de 2022

**Enmienda 1 (2 DE NOVIEMBRE DE 2022)**

**Justificación general para la enmienda:** recopilar información sobre los criterios de valoración exploratorios adicionales. Realizar los siguientes cambios en los criterios de elegibilidad: eliminar la clasificación de ensayo de tratamiento de accidentes cerebrovasculares agudos (TOAST) (subtipos de accidente cerebrovascular isquémico) y limitar la inscripción de sujetos con accidente cerebrovascular lacunar.

Los cambios realizados en el protocolo clínico 70033093STR3001 como parte de la enmienda 1 al protocolo se enumeran a continuación, y se incluye la justificación de cada cambio y una lista de todas las secciones pertinentes.

Número y nombre de sección	Descripción del cambio	Justificación breve
3. Objetivos, criterios de valoración y estimandos; 3.1.1. Evaluaciones de eficacia	Se agregaron criterios de valoración exploratorios para evaluar la eficacia de milvexian en la prevención de los ataques isquémicos transitorios (AIT).	Se agregaron criterios de valoración exploratorios para explorar el efecto de milvexian en el AIT, el criterio de valoración compuesto de AIT o accidente cerebrovascular isquémico y el criterio de valoración compuesto de AIT o eventos adversos vasculares importantes (MAVE)
5.2 Criterios de exclusión, Apéndice 10.7.3	Se eliminaron el Apéndice 10.7.3 (clasificación TOAST) y las referencias a la clasificación TOAST para la definición de accidente cerebrovascular cardioembólico.	Se eliminó el apéndice que presentaba definiciones modificadas de la clasificación TOAST para permitir a los investigadores referirse a la versión publicada cuando fuera necesario (Adams 1993) y usar su criterio clínico para determinar si la etiología del accidente cerebrovascular era cardioembólica.
4.4 Definición de final del estudio	Se actualizó la definición de finalización de los participantes del estudio.	Se agregaron detalles adicionales a la definición de finalización del estudio para aportar mayor claridad.
4.2. Fundamento científico para el diseño del estudio; 5. Población del estudio	Se limitó la inscripción de participantes con accidente cerebrovascular lacunar aproximadamente al 20% de los participantes incluidos.	Se limitó la inscripción de participantes con accidente cerebrovascular lacunar para evitar la sobrerepresentación de ese subtipo de accidente cerebrovascular.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).  
Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093; BMS-986177 (Melvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

Número y nombre de sección	Descripción del cambio	Justificación breve
10.3.3 Proceso del consentimiento informado	Se eliminó texto a fin de permitir la inscripción de participantes antes de que los participantes o su representante legalmente autorizado den su consentimiento.	El cronograma del estudio no exige la inscripción de participantes antes de que se otorgue el consentimiento.
En todo el protocolo	Se realizaron cambios gramaticales, de formato y ortografía menores.	Se observaron errores menores.

4

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

3

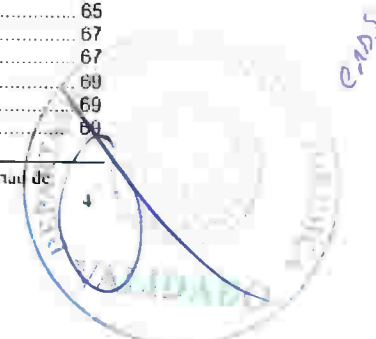
Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

*[Handwritten signature]*



**INDICE**

<b>INDICE</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTA DE TABLAS Y FIGURAS EN EL TEXTO</b> .....	<b>7</b>
<b>1. RESUMEN DEL PROTOCOLO</b> .....	<b>8</b>
1.1. Sinopsis.....	8
1.2. Esquema.....	12
1.3. Cronograma de actividades (SoA).....	13
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>17</b>
2.1. Fundamentos del estudio.....	17
2.2. Antecedentes.....	22
2.3. Evaluación de beneficios y riesgos.....	26
2.3.1. Riesgos de la participación en el estudio.....	27
2.3.2. Beneficios de la participación en el estudio.....	28
2.3.3. Evaluación de los beneficios y riesgos de la participación en el estudio.....	29
<b>3. OBJETIVOS, CRITERIOS DE VALORACIÓN Y ESTIMANDOS</b> .....	<b>30</b>
<b>4. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>33</b>
4.1. Diseño general.....	33
4.2. Fundamento científico para el diseño del estudio.....	35
4.2.1. Aportes de los participantes al diseño.....	38
4.2.2. Consideraciones éticas del diseño específico del estudio.....	38
4.3. Justificación de la dosis.....	40
4.4. Definición de final del estudio.....	40
<b>5. POBLACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>42</b>
5.1. Criterios de inclusión.....	43
5.2. Criterios de exclusión.....	44
5.3. Consideraciones del estilo de vida.....	46
5.4. fracasos de selección.....	47
5.5. Criterios para retrasar temporalmente la administración de la intervención del estudio.....	47
<b>6. INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO Y TERAPIA CONCOMITANTE</b> .....	<b>48</b>
6.1. Intervenciones del estudio administradas.....	48
6.2. Preparación/manejo/almacenamiento/recuento.....	50
6.3. Medidas para minimizar el sesgo. Aleatorización y cegamiento.....	51
6.4. Cumplimiento de la intervención del estudio.....	52
6.5. Modificación de dosis.....	52
6.6. Acceso continuado a la intervención del estudio después del final del estudio.....	52
6.7. Tratamiento de sobredosis.....	53
6.8. Terapia concomitante.....	53
<b>7. DISCONTINUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO Y DISCONTINUACIÓN/RETIRO DEL PARTICIPANTE</b> .....	<b>55</b>
7.1. Discontinuación de la intervención del estudio.....	55
7.1.1. Criterios de interrupción por bioquímica hepática.....	55
7.1.2. Interrupción temporal.....	58
7.2. Interrupción/retiro del estudio de los participantes.....	60
7.3. Pacientes perdidos para el seguimiento.....	62
<b>8. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO</b> .....	<b>63</b>
8.1. Evaluaciones de eficacia.....	65
8.2. Evaluaciones de seguridad.....	67
8.2.1. Eventos hemorrágicos.....	67
8.2.2. Exámenes físicos.....	69
8.2.3. Signos vitales.....	69
8.2.4. Evaluaciones de laboratorio clínico de seguridad.....	69



JNJ 76013093, BMS 986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001, Enmienda 1

8.2.5	Visitas de atención médica domiciliar y tele-salud	70
8.3	Informe de eventos adversos, eventos adversos serios y otros informes de seguridad	70
8.3.1	Periodo y frecuencia de recopilación de información sobre eventos adversos y eventos adversos graves	70
8.3.2	Método de detección de los eventos adversos y eventos adversos serios	71
8.3.3	Seguimiento de eventos adversos y eventos adversos serios	71
8.3.4	Requisitos reguladores para la presentación de informes de eventos adversos serios	71
8.3.5	Embarazo	72
8.3.6	Eventos relacionados con la enfermedad y resultados relacionados con la enfermedad que no se califican como eventos adversos o eventos adversos serios	72
8.3.7	Eventos adversos que requieren información adicional	72
8.4	Farmacocinética	74
8.4.1	Evaluaciones	74
8.4.2	Procedimientos analíticos	75
8.4.3	Parámetros y evaluaciones de farmacocinética	75
8.5	Genética y farmacogenómica	75
8.6	Biomarcadores	75
8.6.1	Farmacodinamia	76
8.7	Evaluaciones de inmunogenicidad	76
8.8	Utilización de los recursos médicos y economía de la salud	76
8.9	Información médica del participante antes, durante y después del estudio (datos del mundo real, centros de los EE. UU. solamente)	77
<b>9.</b>	<b>CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS</b>	<b>78</b>
9.1	Hipótesis estadísticas	78
9.2	Determinación del tamaño de la muestra	78
9.3	Conjuntos de análisis de participantes	78
9.4	Análisis estadísticos	79
9.4.1	Consideraciones generales	79
9.4.2	Criterio de valoración primario	81
9.4.3	Criterios de valoración secundarios	81
9.4.4	Criterios de valoración terciarios/exploratorios	81
9.4.5	Análisis de seguridad	81
9.4.6	Otros análisis	83
9.5	Análisis provisional	84
<b>10.</b>	<b>DOCUMENTACIÓN DE RESPALDO Y CONSIDERACIONES OPERATIVAS</b>	<b>85</b>
10.1	Apéndice 1: Abreviaturas y definiciones	85
10.2	Apéndice 2: Análisis de laboratorio clínico	87
10.3	Apéndice 3: Consideraciones regulatorias, éticas y sobre la supervisión del estudio	88
10.3.1	Consideraciones regulatorias y éticas	88
10.3.2	Divulgaciones financieras	91
10.3.3	Proceso del consentimiento informado	92
10.3.4	Protección de datos	93
10.3.5	Estructura de los comités	94
10.3.6	Política de publicación/divulgación de datos del estudio clínico	94
10.3.7	Aseguramiento de la calidad de los datos	96
10.3.8	Cómo completar el formulario de informe de caso	96
10.3.9	Documentos fuente	97
10.3.10	Monitoreo	98
10.3.11	Auditorías en el centro	99
10.3.12	Conservación de los registros	99
10.3.13	Inicio y cierre del estudio y del centro	100
10.4	Apéndice 4: Eventos adversos, eventos adversos graves, quejas sobre la calidad del producto y otros informes de seguridad: Definiciones y procedimientos de registro, evaluación, seguimiento y presentación de informes	101
10.4.1	Definiciones y clasificaciones de eventos adversos	101
10.4.2	Definiciones de atribución	102
10.4.3	Criterios de gravedad	102
10.4.4	Situaciones especiales de informe	103

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

9

93



C/MS

INE 70033093 BMS 986177 (Milvexam)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Etapa 1

10.4.5	Procedimientos	103
10.4.6	Manejo de quejas sobre la calidad del producto	104
10.4.7	Contacto con el patrocinador respecto de la calidad del producto	105
10.5.	Apéndice 5: Guía sobre anticonceptivos y métodos de barrera	106
10.6.	Apéndice 6: Realización del estudio durante un desastre natural/epidemia considerable/pandemia	109
10.7.	Apéndice 7: Escalas clínicas	110
10.7.1	NIHSS	110
10.7.2	Puntuación ABCD <sup>2</sup>	117
10.7.3	mRS	118
10.B.	Apéndice B: Historial de enmiendas al protocolo	119
<b>11.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	<b>120</b>
	<b>ACUERDO DEL INVESTIGADOR</b>	<b>122</b>



*Handwritten signature in blue ink.*

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en E.F. 1.U según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).  
 Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022.



*Handwritten initials 'CMB' in blue ink.*

**LISTA DE TABLAS Y FIGURAS EN EL TEXTO**

**TABLAS**

Tabla 1	Incidencia de accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia en estudios de prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares	20
Tabla 2	Aspectos destacados de la farmacología clínica de milvexian	22
Tabla 3	Categorización descriptiva de los eventos hemorrágicos en todos los sujetos tratados	26
Tabla 4	Medidas tomadas cuando se interrumpe la intervención del estudio para permitir cirugía o procedimientos urgentes o electivos	60
Tabla 5	Volumen de sangre que será extraída de cada participante	63

**FIGURAS**

Figura 1:	Descripción general esquemática del estudio	12
-----------	---	----

4

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Fuente: Ameshda, fecha: 7 de noviembre de 2023



**1. RESUMEN DEL PROTOCOLO**

**1.1. Sinopsis**

Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexian, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo.

Estudio de fase III controlado con placebo de milvexian luego de un accidente isquémico vascular agudo o accidente vascular isquémico transitorio de alto riesgo.

**DESCRIPCIÓN DEL COMPUESTO**

Milvexian (JNJ-70033093, BMS-986177) es un inhibidor reversible, de acción directa y alta afinidad, del factor de coagulación humano XI activado (Factor XIa o FXIa), una serina proteasa involucrada en la vía intrínseca de la cascada de coagulación. Se está desarrollando en virtud de un acuerdo de colaboración entre Bristol Myers Squibb Company y Janssen Pharmaceuticals, Inc. como anticoagulante administrado por vía oral para la posible prevención y/o el tratamiento de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos.

**EVALUACIÓN DE BENEFICIOS Y RIESGOS**

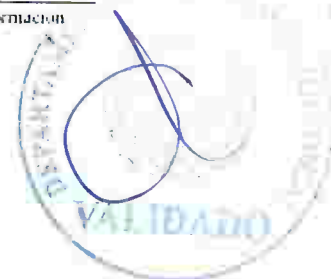
Milvexian forma parte de una nueva clase de anticoagulantes que pueden tener beneficios clínicos en la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares. La historia natural de la deficiencia congénita de FXI y los datos preclínicos y clínicos sugieren que milvexian puede ser superior en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico con un aumento clínicamente importante en el riesgo de hemorragia en comparación con el placebo en pacientes después de un accidente cerebrovascular isquémico o AIT de alto riesgo. Los participantes del estudio recibirán atención médica y evaluaciones de alta calidad en forma regular durante todo el estudio. Se han implementado medidas para minimizar los riesgos identificados y potenciales de milvexian, que se justifican por los posibles beneficios que pueden tener los participantes que han experimentado un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un AIT de alto riesgo. En función de una revisión integral y detallada de la información datos de seguridad y eficacia disponibles para milvexian, el perfil de beneficio-riesgo de milvexian como anticoagulante sigue siendo favorable para su desarrollo clínico continuo para la prevención y/o el tratamiento de trastornos aterotrombóticos y tromboembólicos.

**OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN**

Objetivos	Criterios de valoración
<b>Primario</b>	
Evaluar si milvexian reduce el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de accidente cerebrovascular isquémico
<b>Secundarios</b>	
Evaluar si milvexian reduce el riesgo de muerte por causa cardiovascular (MCCV), infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular isquémico, en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de cualquier componente del criterio de valoración compuesto de MCCV, IM o accidente cerebrovascular isquémico
Evaluar si milvexian reduce el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en los primeros 90 días en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de accidente cerebrovascular isquémico en los primeros 90 días

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA)

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



*Handwritten signature and initials in blue ink.*



JNJ 70033093; BMS 986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Lincuzende 1

Objetivos	Criterios de valoración
Evaluar si milvexian reduce el riesgo de MAVE (es decir, el criterio de valoración compuesto de MCV, IM, accidente cerebrovascular isquémico, evento adverso vascular en extremidades importante, MALE [es decir, amputación importante de causa vascular (no traumática) de una extremidad o isquemia aguda de una extremidad, embolia pulmonar (EP) o trombosis venosa profunda (TVP) sintomática] en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de cualquier componente del MAVE (es decir, criterio de valoración compuesto de MCV, IM, accidente cerebrovascular isquémico, MALE, TVP o EP sintomática)

**HIPÓTESIS**

La hipótesis principal de este estudio es que 25 mg de milvexian dos veces al día además del estándar de atención es superior al placebo además del estándar de atención en la reducción del riesgo del criterio de valoración primario de accidente cerebrovascular isquémico en participantes con un accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT de alto riesgo.

**DISEÑO GENERAL**

Este es un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, multicéntrico, iniciado por eventos, de superioridad e intervencionista en participantes con accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT de alto riesgo, que están recibiendo la terapia antiplaquetaria del estándar de atención. Si se usa AAS, se limitará a una dosis baja (75 a 100 mg/día). Está permitida una dosis de carga de agentes antiplaquetarios (incluido el AAS) según el estándar de atención.

Para este estudio, se pondrá en marcha un Comité de Monitoreo de Datos Independiente, un Panel Asesor de Dermatología y un Comité de Eventos Clínicos.

**CANTIDAD DE PARTICIPANTES**

Se inscribirán aproximadamente 15 000 participantes con un accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT de alto riesgo para alcanzar la cantidad preespecificada de eventos de eficacia primaria.

**GRUPOS DE INTERVENCIÓN Y DURACIÓN**

Los participantes recibirán 25 mg de milvexian dos veces al día o placebo en un contexto de terapia antiplaquetaria simple (SAPT) o doble (DAPT). Si se usa AAS, se limitará a una dosis baja (75 a 100 mg/día). La duración total del estudio es de aproximadamente 42 meses.

**EVALUACIONES DE EFICACIA**

Evaluaciones de eventos de eficacia primaria: se recopilarán los eventos de accidente cerebrovascular isquémico, que pueden ocurrir desde el momento de la aleatorización hasta el fin del estudio (EOS). Estos eventos de eficacia se adjudicarán siguiendo un proceso descrito en un manual separado. Los detalles de las definiciones de eventos clínicos se proporcionan en el Manual de eventos clínicos. Los eventos adjudicados hasta la fecha del criterio de valoración objetivo global (GTED) se utilizarán para evaluar el criterio de valoración de eficacia primaria. La evaluación de accidente cerebrovascular se realizará mediante examen clínico y diagnóstico por imágenes. Los accidentes cerebrovasculares de tipo indeterminado (es decir, accidentes cerebrovasculares que no cumplen con las definiciones de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico debido a la falta de pruebas de diagnóstico por imágenes o patológicas) se incluirán en la evaluación del criterio de valoración de eficacia primaria.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



Evaluaciones de eventos de eficacia secundarios: Además del accidente cerebrovascular isquémico, el CFCU recopilará y adjudicará los siguientes eventos y evaluaciones que corresponden a los criterios de valoración secundarios o componentes de los criterios de valoración secundarios, para evaluar los resultados de eficacia secundarios.

- MCV (incluida la causa de muerte indeterminada)
- IM
- Amputación importante de causa vascular (no traumática) de una extremidad
- Isquemia aguda de una extremidad
- EP o TVP sintomática

Evaluaciones de eventos de eficacia terciarios exploratorios: Los componentes recopilados para los criterios de valoración secundarios también se utilizarán solos y en combinación para evaluar los criterios de valoración de eficacia exploratorios. Además, se recopilarán las siguientes evaluaciones para determinar los criterios de valoración de eficacia exploratorios:

- Cualquier accidente cerebrovascular (isquémico, hemorrágico e indeterminado)
- AIT
- Mortalidad por cualquier causa
  - MCV
  - Muerte por causa no CV
  - Causa de muerte indeterminada
- Puntajes de NIHSS y mRS
- Utilización de recursos médicos (p. ej., hospitalización, incluidas duración de la estancia (LOS) y cirugías procedimientos vasculares)
- Instrumentos PRO (Resultados informados por el paciente): EQ-5D-5L y PROMIS-29

**EVALUACIONES DE FARMACOCINETICA**

Se obtendrán muestras de plasma de aproximadamente 5000 participantes. Se analizarán las muestras de participantes del subconjunto de FC para determinar las concentraciones de milvexian usando un método validado, específico y sensible (por ejemplo, cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas) por parte del patrocinador o bajo la supervisión del patrocinador.

Además, las muestras de plasma residual para FC se pueden almacenar para análisis futuros del perfil de metabolitos, si es necesario.

En función de los datos individuales de concentración-tiempo en plasma y usando los datos de la dosis real y los momentos de obtención de muestras, se derivarán los parámetros de FC para el análisis de la respuesta a la exposición de milvexian y las variables asociadas mediante un modelo de FC poblacional.

**EVALUACIONES DE BIOMARCADORES Y FARMACODINAMIA**

Se recolectarán muestras de plasma para ensayos de farmacodinamia y biomarcadores en aproximadamente 1800 participantes del estudio. El ensayo de FD es aPTT. Los biomarcadores exploratorios de la fisiopatología de la enfermedad son estudios proteómicos y dímero D.

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**EVALUACIONES DE SEGURIDAD**

El criterio de valoración de seguridad principal es el tiempo hasta la primera aparición de eventos de hemorrágicos graves, según lo definido por las categorías BARC 3c y 5. Los eventos hemorrágicos se adjudicarán siguiendo un proceso descrito en un manual separado. Los detalles de las definiciones de eventos hemorrágicos se proporcionan en el Manual de eventos clínicos.

Las principales evaluaciones de eventos de seguridad incluyen:

- Eventos hemorrágicos según las categorías de sangrado de BARC 3c y 5
- Eventos hemorrágicos según las categorías de sangrado de BARC 2, 3a, 3b, 3c y 5
- Eventos hemorrágicos de acuerdo con la clasificación de ISTH mayor y CRNM
- Eventos hemorrágicos según la clasificación GUSTO de hemorragia grave o potencialmente mortal y moderada
- Eventos hemorrágicos de acuerdo con la clasificación de mayor y menor de TIMI no relacionados con CABG

La seguridad y la tolerabilidad generales se evaluarán mediante la evaluación de EA, análisis de laboratorio clínico y signos vitales.

**MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

Se proporcionarán resúmenes por grupo de tratamiento utilizando estadísticas descriptivas adecuadas para todas las variables del estudio, incluidas las características demográficas e iniciales. No se aplicará ninguna imputación, a menos que se especifique lo contrario en el SAP. Se utilizarán estadísticas descriptivas, como la media, mediana, desviación estándar, valores mínimo y máximo, para resumir las variables continuas. Las variables categóricas se resumirán mediante recuentos y porcentajes. Se utilizará el método de Kaplan-Meier para resumir las variables de tiempo hasta el evento. La prueba de rango logarítmico estratificada se utilizará para probar la hipótesis principal. Las visualizaciones gráficas de datos también pueden utilizarse para resumir los datos.

A menos que se indique lo contrario, todas las pruebas estadísticas se interpretarán a un nivel de significación bilateral nominal (es decir, sin ajuste por multiplicidad) de 0,05 y todos los IC a un nivel bilateral nominal del 95 %. Para controlar la tasa de error unilateral de tipo I a nivel familiar en alfa de 0,05 (bilateral) en las pruebas de resultados de eficacia, si se establece la superioridad de milvexian sobre el placebo en el criterio de valoración de eficacia primario, se evaluará secuencialmente la superioridad de milvexian sobre el placebo en los criterios de valoración de eficacia secundarios utilizando un procedimiento de prueba cerrado en el orden jerárquico predefinido.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

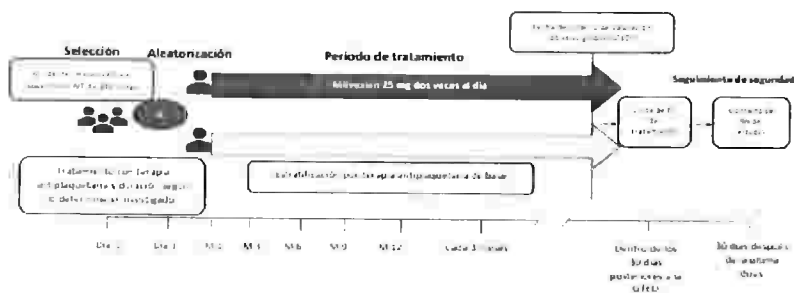
Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



1.2. Esquema

En la Figura 1 se muestra una descripción general esquemática del estudio

Figura 1: Descripción general esquemática del estudio



CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 12 Estad. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022.

4

923



1.3. Cronograma de actividades (SoA)

	Selección		Aleatorización		Tratamiento										Fin del tratamiento (EOT)	Fin del estudio (EOS)
	En el centro	En el centro	En el centro					En el centro		En el centro		En el centro		En el centro	En el centro	
Ubicación de la visita*	En el centro	En el centro	Sem. 4	Sem. 13	Sem. 26	Sem. 39	Sem. 52	Sem. 65	Sem. 78	Sem. 91	Sem. 104	Sem. 117 y a intervalos de 26 semanas en lo sucesivo	Sem. 130 y a intervalos de 26 semanas en lo sucesivo	dentro de los 30 días después de la GTED	30 días después de la visita de EOT	
<b>Semana de la visita</b>																
<b>Mes de la visita</b>			1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30			
<b>Intervalo entre visitas (días)</b>		Dentro de las 48 horas del evento*	27	27	14	14	14	14	14	14	14	14	14		11-7	
<b>Selección/Administrativo</b>																
Consentimiento informado <sup>1</sup>	X															
Datos demográficos y antecedentes médicos	X															
Criterios de inclusión/exclusión	X	X														
Prueba de embarazo para las mujeres con capacidad de concebir (en suero u orina)	X															
NIHSS (todos los participantes) <sup>2</sup>	X	X		X										X		
Clasificación TOAST <sup>3</sup>		X	X													
ABC/D <sup>4</sup> (solo participantes con AIT)	X	X														
Peso corporal y estatura	X															
<b>Administración de la intervención del estudio</b>																
Aleatorización		X														
Entrega de la intervención del estudio		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Cumplimiento de la intervención del estudio			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).  
 Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNF 70033093, DMS 986177 (MIVexcan)

Protocolo clínico 70033093STR3001, Enmienda 1

Evaluaciones de eficacia y seguridad															
Signos vitales (presión arterial, pulso)		X	X		X		X					X		X	X
Examen físico		X													
Utilización de recursos médicos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escala de Rankin modificado (mRS)	X	X		X											X
PRO-IMS 29 <sup>1</sup>				X			X					X			X
EQ-5D-5L <sup>2</sup>				X			X					X			X
Evaluaciones de los eventos de valoración			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Análisis de laboratorio clínico</b>															
Electrolitos (sodio, potasio)	X	X	X	X	X		X		X	X		X		X	X
Creatinina sérica / Creatinina	X	X	X	X	X		X		X	X		X		X	X
AST / ALT / ALP / Bilirrubina total	X	X	X	X	X		X		X	X		X		X	X
Serología (retenedal para hepatitis viral)		X													
<b>ECG y biomarcadores</b>															
Muestras para ECG			X		X										
Muestras para TnT (o PTT) <sup>3</sup>		X		X											
Muestras para biomarcadores - Dímero D <sup>3</sup>		X	X												
Muestras para biomarcadores - Proteómica exploratoria		X	X		X										
<b>Revisión continua del participante</b>															
Terapia concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Efectos adversos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Notas al pie

<sup>1</sup> Los participantes que sufren de accidente cerebrovascular isquémico con un puntaje de la NIHSS > 7 o AIT de alto riesgo con un puntaje ABCD<sub>2</sub> < 61 deben ser aleatorizados lo antes posible, después de que se confirme la elegibilidad y dentro de las 48 horas del inicio del evento. En el caso de los participantes sometidos a trombolisis o trombectomía mecánica, con o sin stent, la aleatorización debe realizarse < 24 horas después del final del procedimiento y dentro de las 48 horas del inicio del evento.

<sup>2</sup> CONSIDERAR: Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 54 Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022.

*A*

*[Handwritten signature]*



- <sup>2</sup> El consentimiento informado debe firmarse antes de la selección. Si el participante no puede otorgar el consentimiento, se debe obtener el consentimiento del representante legalmente autorizado. En el momento del consentimiento informado, se recopilarán 2 medios alternativos de contacto para cada participante (p. ej., información de contacto de los hijos del participante, cónyuge, pareja, cuidador, representante legal, profesional de atención médica). Se informará a los participantes que se puede retirar el consentimiento en cualquier momento. Para los participantes de los EE. UU. únicamente, consulte la Sección 303.3 para obtener el consentimiento para el uso de tokenización.
- <sup>3</sup> A todos los participantes se les evaluarán la NIHSS y la mRS en la aleatorización, el Mes 3 (Semana 13) y al EOT. La clasificación TOAST se realizará en la aleatorización y nuevamente en el Mes 1 (Semana 4) para el evento índice (Adams 1993). Para un evento de accidente cerebrovascular que se informa después de la aleatorización, registre los puntajes de la NIHSS y la mRS al momento del evento y vuelva a realizar la NIHSS mRS aproximadamente 3 meses (11 semanas) después del evento para evaluar la recuperación discapacitada. También se registrará la clasificación TOAST de los eventos de accidentes cerebrovasculares recurrentes.
- <sup>4</sup> Los PRO (EQ-5D-5L en todos los participantes y PROMIS 29 en un subconjunto de alrededor del 50 % de los participantes) se obtendrán en el Mes 3 (Semana 13), Mes 12 (Semana 52), cada 12 meses en lo sucesivo y en el EOT. Para un evento de accidente cerebrovascular que se informa después de la aleatorización, se obtendrá EQ-5D-5L aproximadamente 3 meses (13 semanas) después del evento y PROMIS 29 al mismo tiempo para aquellos en el subconjunto del 50 %.
- <sup>5</sup> Los análisis de laboratorio clínico de selección para evaluar la elegibilidad (consulte los criterios de inclusión/exclusión) se realizarán a nivel local. Las muestras de laboratorio obtenidas como estándar de atención después del inicio del evento índice y antes de la aleatorización se pueden usar para evaluar la elegibilidad si cumplen los requisitos especificados en el protocolo. No se requieren AST, ALP ni creatinina C en la selección para evaluar la elegibilidad. El laboratorio central realizará los análisis de laboratorio de aleatorización y posteriores a la aleatorización el Día 1 (antes de la primera dosis de la intervención del estudio), los meses 1, 3, 6, 12, 18, 24 (semanas 4, 13, 26, 52, 78, 104 y EOT) y continuarán anualmente si no se alcanzó la GTED en el Mes 24. Se puede realizar un monitoreo adicional de las enzimas hepáticas y la bilirrubina total en cualquier momento, a criterio del investigador, en función de la presentación clínica relevante del participante. Si un laboratorio central no puede realizar los análisis de laboratorio, puede realizarse una evaluación de laboratorio local, y los valores deben ingresarse en el eCRF con los intervalos de los valores normales del laboratorio.
- <sup>1</sup> Las muestras para FC se obtendrán de una muestra aleatoria de aproximadamente 5000 participantes. Se obtendrá una muestra para FC antes de la dosis 1 (es decir, en el valle) durante la visita en el Mes 1 y el Mes 6, para un total de 2 muestras de cada participante en el subconjunto de FC. Se debe indicar a los participantes que tomen la dosis matutina de la intervención del estudio en la clínica (no en el hogar) después de que se obtenga la muestra para FC. Las muestras se analizarán del subconjunto de FC asignado aleatoriamente a milvexan.
- <sup>2</sup> La FD y los biomarcadores se obtendrán y analizarán utilizando muestras de aproximadamente 1000 participantes. La muestra de la aleatorización se obtendrá antes de la primera dosis del fármaco del estudio.
- <sup>3</sup> La muestra se obtendrá y almacenará en un banco en el momento de la aleatorización antes de la administración de la dosis para evaluar la presencia de hepatitis viral en el laboratorio central, si es necesario.
- <sup>4</sup> En caso de que no se haya alcanzado la GTED para el Mes 30 (Semana 130), las visitas continuarán con visitas en el centro cada 6 meses, virtuales cada 3 meses (13 semanas) entre ellas, con evaluaciones continuas como se describe en el SoA excepto por los análisis de laboratorio clínico, los cuales se recolectarán anualmente.
- <sup>5</sup> Cuando se prevea que la cantidad preespecificada de eventos del criterio de valoración primario de eficacia adjudicados (p. ej., eventos de accidente cerebrovascular isquémico) ocurra en la población, el patrocinador notificará a los centros sobre la GTED. Se terminará la selección inscripción adicional en

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).  
Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2023



los centros (suponiendo que aún esté en curso), y el patrocinador notificará a los centros que programen una visita de fin del tratamiento (EOT) y una visita de fin del estudio (EOS) para cada participante.

<sup>8</sup> Si la intervención del estudio se interrumpe anticipadamente, se espera que el participante complete las evaluaciones de EOT en la última dosis o dentro de los 30 días posteriores a esta. Luego, los participantes reciben seguimiento en los mismos intervalos que todos los demás participantes hasta el momento de la GTED. Si la visita de EOT es antes de la GTED, la visita de EOS tendrá lugar para estos participantes al menos 16 días después de la visita de EOT y dentro de los 30 días posteriores a la GTED.

<sup>9</sup> Las visitas no programadas pueden realizarse en cualquier momento a criterio del investigador y según los requisitos del protocolo para las evaluaciones de seguimiento.

Definiciones:

- "Evento índice" definido como signos o síntomas congruentes con un accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT; consulte los criterios de inclusión para obtener detalles específicos.
- "Fecha del criterio de valoración objetivo global" (GTED): Se ha alcanzado la cantidad objetivo proyectada de eventos del criterio de valoración primario de eficacia.



CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 16 Estado: Aprobado, fecha: 1 de noviembre de 2022

*[Handwritten signature]*





## 2. INTRODUCCIÓN

Milvexian (JNJ-70033093; BMS-986177) es un inhibidor reversible, de acción directa y alta afinidad, del factor de coagulación humano XI activado (Factor XIa o FXIa), una serina proteasa involucrada en la vía intrínseca de la cascada de coagulación. Se está desarrollando en virtud de un acuerdo de colaboración entre Bristol Myers Squibb Company y Janssen Pharmaceuticals, Inc. como anticoagulante administrado por vía oral para la posible prevención y/o el tratamiento de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos. Para obtener la información clínica y no clínica más exhaustiva acerca de milvexian, consulte la última versión del Manual del investigador.

El término "intervención del estudio" en todo el protocolo se refiere al fármaco del estudio, como se define en la Sección 6.1. Intervenciones del estudio administradas.

El término "patrocinador" que se usa en todo este documento hace referencia a las entidades enumeradas en las páginas de Información de contacto, que se proporcionarán como un documento aparte.

### 2.1. Fundamentos del estudio

#### Antecedentes sobre la inhibición del factor XIa

La inhibición del FXIa tiene el potencial de reducir la generación de trombina para prevenir la formación de trombos y la embolia, lo que reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes después de un accidente cerebrovascular isquémico o un AIT de alto riesgo, sin afectar la hemostasia. Si bien los inhibidores del factor Xa bloquean el proceso de coagulación activado por factor tisular requerido para la hemostasia, así como la vía intrínseca, la inhibición del factor XIa bloquea la formación de trombos solo a través de la vía intrínseca (o el sistema "de contacto") que puede ser prescindible para la hemostasia normal, pero parece contribuir a la formación patológica de trombos. Por lo tanto, los inhibidores del factor XIa tienen el potencial de ser más seguros que los inhibidores del factor Xa o la trombina. (Wenz 2020)

La historia natural de la deficiencia congénita de FXI y los datos preclínicos y clínicos sugieren que milvexian puede ser superior en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico sin un aumento clínicamente importante en el riesgo de hemorragia en comparación con el placebo en pacientes después de un accidente cerebrovascular isquémico o AIT de alto riesgo. La evidencia de respaldo para la capacidad de lograr este perfil incluye:

- Un análisis de FXI determinado genéticamente ha demostrado que los niveles más altos de FXI están asociados con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. (Gill 2018)
- La deficiencia congénita de FXI parece proporcionar protección contra eventos tromboticos arteriales y venosos y rara vez se asocia con hemorragia grave no provocada (es decir, hay menos hemorragia que con otras deficiencias de factores de coagulación como el factor X). (Gallani 2016; Peyvandi 2012)
- Se observó una inhibición significativa de la aterosclerosis en un modelo murino de aterosclerosis con deficiencia grave de FXI (ratones con doble inactivación apoE: FXI) en comparación con ratones con inactivación apoE, lo que sugiere que la inhibición

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).



0425

farmacológica del factor XI puede tener potencial terapéutico en seres humanos (Sinerib Ganor 2016).

- Los estudios de fase 2 de inhibidores del FXI en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla programada incluyen los siguientes: un oligonucleótido antisentido (FXI-ASO) (Buller 2015) y 2 anticuerpos monoclonales completamente humanos, osocimab (Weitz 2020) y abelacimab (Verhamme 2021). Estos estudios mostraron que la inhibición del FXI fue no inferior o superior (según la dosis, el agente y el estudio) a 40 mg de enoxaparina una vez al día (o 2.5 mg de apixaban dos veces al día en un estudio) para la prevención de la TEV (de 8 a 13 días después de la operación, según el estudio), con tasas generalmente bajas de hemorragia. Más recientemente, un estudio de fase 2 de milvexian en participantes sometidos a reemplazo total de rodilla programado ha demostrado la eficacia de Milvexian en la prevención de los eventos de TEV totales (Weitz 2021). Se suministran los detalles en la Sección 2.2. Antecedentes.
- Los datos de un estudio de fase 2 completado recientemente en la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares proporcionan evidencia de respaldo de la eficacia y seguridad de milvexian en participantes con accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico. Los datos se resumen en la Sección 2.2. Antecedentes.

**Antecedentes sobre la necesidad médica insatisfecha en pacientes después de un accidente cerebrovascular isquémico o AIT de alto riesgo**

El accidente cerebrovascular isquémico es una afección frecuente y devastadora. Los datos del estudio de carga global de la enfermedad estimaron que la prevalencia global de 2019 de accidente cerebrovascular isquémico fue de 77 millones de personas, con tasas de incidencia estandarizadas por edad más altas en el sudeste este centro de Asia, Europa central/oriental, África del Norte y Medio Oriente (Feigin 2021). En toda Europa, el accidente cerebrovascular representa más de 1 de cada 10 muertes por año y es la tercera causa principal de pérdida de años ajustados por discapacidad (Feigin 2017). En los EE. UU., se calcula que 7.6 millones de estadounidenses >20 años de edad automformaron haber sufrido un accidente cerebrovascular, y se proyecta que otros 3.4 millones de adultos estadounidenses experimentarán un accidente cerebrovascular para el año 2030 (Tsao 2022).

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico recurrente es alto después de un accidente cerebrovascular isquémico inicial (Tsao 2022). El estándar de atención actual para la prevención secundaria de eventos cerebrovasculares recurrentes después de un accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico o AIT es SAPT o DAPT, junto con la modificación de los factores de riesgo a nivel del paciente al aumentar la actividad física y dejar de fumar, y el manejo de los factores de riesgo vascular, incluida la hipertensión arterial, hiperlipidemia, hiperglicemia, y el control glucémico (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, Antithrombotic Trialists' Collaboration 2009, Rothwell 2016, Kleindorfer 2021, Dawson 2021, Fonseca 2021). Los lineamientos actuales de la AHA/ASA recomiendan el inicio temprano (idealmente, en un plazo de 12 a 24 horas del inicio de los síntomas y, al menos, en un plazo de 7 días del inicio) de la DAPT a corto plazo (21 a 90 días) con AAS más clopidogrel, seguido de monoterapia antiplaquetaria en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico menor reciente (puntaje de NIHSS <3) o AIT de alto riesgo (puntaje de ABCD<sup>2</sup> ≥4) (Kleindorfer 2021). En el caso de los pacientes con accidente cerebrovascular menor a moderado reciente (1-24

↑

*[Handwritten signature]*

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).



JNJ 70033093, BMS 986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

horas) (puntaje del NIHSS  $\geq 5$ ), AIT de alto riesgo (puntaje del ABCD<sup>2</sup>  $\geq 6$ ) o estenosis intracraneales o extracraneales sintomáticas según se especifica en el lineamiento, se puede considerar la DAPT con ticagrelor más AAS durante 30 días (Kleindorfer 2021). Los lineamientos de la European Stroke Organization (ESO) recomiendan la DAPT con AAS y clopidogrel durante 21 días seguido de SAPT en el accidente cerebrovascular isquémico menor no cardioembólico (puntaje de NIHSS  $\geq 3$ ) o AIT de alto riesgo (puntaje de ABCD<sup>2</sup>  $\geq 4$ ), o 30 días de DAPT con AAS más ticagrelor seguido de SAPT para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico de leve a moderado (puntaje de NIHSS  $\geq 5$ ) o AIT de alto riesgo (puntaje de ABCD<sup>2</sup>  $\geq 6$  u otras características de alto riesgo) (Dawson 2021).

Si bien el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico recurrente puede reducirse mediante la implementación de estos enfoques dirigidos por los lineamientos, el riesgo residual de accidente cerebrovascular recurrente sigue siendo alto y la intensificación de la terapia antiplaquetaria o la duración extendida del tratamiento se ve limitada por un aumento del riesgo de hemorragia (Diener 2004; Bhatt 2006).

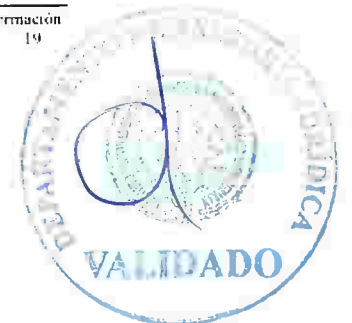
El alto riesgo residual de accidente cerebrovascular recurrente se ilustra en las tasas de eventos observadas en estudios contemporáneos de terapias antiplaquetarias para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares (Tabla 1) (Johnston 2016, Johnston 2018, Johnston 2020, Wang 2013). En estos estudios, entre el 4.6 % y el 7.9 % de los pacientes experimentaron un accidente cerebrovascular isquémico en el plazo de 90 días (o 30 días en THALES), incluso cuando se los trató con un tratamiento intensificado con SAPT o DAPT iniciado en el plazo de 12 a 24 horas después del inicio de un evento de accidente cerebrovascular isquémico o AIT. Estos datos enfatizan la necesidad no satisfecha persistente de una opción terapéutica más eficaz.

X

AB

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



CMS

**Tabla 1: Incidencia de accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia en estudios de prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares**

Evento	Aspirina (%)	Aspirina + clopidogrel (%)
<b>CHANCE<sup>1</sup></b>		
N= 2586		
A los 90 días		
Accidente cerebrovascular isquémico	11,4	7,9
Sangrado grave	0,2	0,2
Cualquier sangrado	1,6	2,3
<b>POINT<sup>2</sup></b>		
N= 2449		
A los 90 días		
Accidente cerebrovascular isquémico	6,3	4,6
BH sintomática	0,3	0,1
Hemorragia mayor no intracraneana	0,3	0,7
Sangrado menor	0,5	1,0
<b>SOCRATES<sup>3</sup></b>		
N=6610		
N=6589		
A los 90 días		
Accidente cerebrovascular isquémico	6,7	5,8
Hemorragia mayor	0,6	0,5
Hemorragia intracraneana	0,3	0,2
Sangrado mayor o menor	1,2	1,0
<b>HEALES<sup>4</sup></b>		
N=5493		
N=5523		
A los 90 días		
Accidente cerebrovascular isquémico	6,3	5,0
Sangrado grave	0,1	0,5
BH	0,1	0,4
Sangrado moderado o grave	0,2	0,7

<sup>1</sup> Clopidogrel + ASA durante 21 días luego clopidogrel solo días 22 a 90 frente a ASA solo durante 90 días

<sup>2</sup> Clopidogrel + ASA durante 90 días frente a ASA solo durante 90 días

<sup>3</sup> Ticagrelor solo frente a ASA solo durante 90 días

<sup>4</sup> Ticagrelor + ASA frente a ASA solo durante 30 días

Las posibles estrategias para lograr una mejor eficacia incluyen: (1) terapia antiplaquetaria más potente o de mayor duración, o (2) combinación de terapia antiplaquetaria y anticoagulación (inhibición dual de las vías). Sin embargo, el uso a largo plazo de la DAPT no ha sido respaldado por evidencia de estudios aleatorizados. El estudio MATCH comparó clopidogrel más AAS con clopidogrel solo como terapia crónica, iniciado hasta 3 meses después de un accidente cerebrovascular isquémico, y no mostró un beneficio de eficacia durante el tratamiento de 18 meses (Diener 2004). El estudio CHARISMA comparó clopidogrel más AAS con AAS solo para terapia crónica, comenzó en cualquier momento hasta 5 años después de un accidente cerebrovascular isquémico o AIT, y no mostró un beneficio de eficacia general durante 28 meses (mediana) de seguimiento (Bhatt 2006).

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



La inhibición dual de las vías con terapia antiplaquetaria y un anticoagulante es otra estrategia para mejorar potencialmente la eficacia en pacientes después de un accidente cerebrovascular isquémico o AIT reciente. Si bien los datos del estudio WARSS (Mohr 2001) no mostraron un beneficio para el uso de anticoagulación con warfarina en comparación con la terapia antiplaquetaria con AAS solo, los resultados exploratorios en el estudio COMPASS sugieren que la inhibición dual de las vías puede disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en comparación con la inhibición de vía única. Un total de 27 395 participantes con aterosclerosis de arteria coronaria o aterosclerosis de arteria periférica estables (incluida la arteriopatía periférica o revascularización carotídea previa o estenosis asintomática de la arteria carótida  $\geq 50$  % sin un accidente cerebrovascular ipsilateral o AIT dentro de los 6 meses) fueron asignados aleatoriamente para recibir 5 mg de rivaroxabán dos veces al día, 2.5 mg de rivaroxabán dos veces al día más AAS, o AAS solo (Eikelboom 2017). Los participantes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular isquémico lacunar sintomático fueron excluidos, pero se permitió la participación de participantes con otros tipos de accidente cerebrovascular  $>1$  mes antes de la inscripción. La media de duración del seguimiento fue de 23 meses. Un análisis del criterio de valoración terciario de accidente cerebrovascular isquémico o tipo incierto de accidente cerebrovascular mostró una reducción del riesgo relativo del 49 % (0.7 % frente a 1.4 %) para 2.5 mg de rivaroxabán dos veces al día más AAS frente a AAS solo ( $p$  nominal  $<0.001$ ). Sin embargo, la hemorragia importante aumentó en el grupo de 2.5 mg de rivaroxabán dos veces al día más AAS en comparación con el grupo de AAS solo (3.1 % frente a 1.9 %) (Eikelboom 2017).

Un análisis de subgrupos de los participantes en COMPASS que habían tenido un accidente cerebrovascular previo ( $N=1032$  en los 3 grupos del estudio) mostró que la tasa anual de accidente cerebrovascular isquémico se redujo de 3.4 % con AAS solo a 1.1 % con rivaroxabán más AAS, aunque es importante destacar que el tiempo entre el accidente cerebrovascular previo y la inscripción en COMPASS fue de 5.3 años. La tasa anualizada del resultado compuesto de MCV, accidente cerebrovascular o IM en aquellos con accidente cerebrovascular previo fue del 6.6 % en aquellos asignados a AAS y se redujo al 3.7 % en aquellos asignados a rivaroxabán más AAS. La tasa anual de sangrado grave fue del 1.9 % en el grupo de rivaroxabán más AAS y del 0.5 % en el grupo de AAS solo (Sharma 2019). COMPASS-MIND fue un subestudio preespecificado de 1445 participantes en el estudio COMPASS de centros con disponibilidad de RMN, que tenían una RMN inicial y de seguimiento (media de 2 años). Se produjo infarto asintomático sin incidentes o accidente cerebrovascular isquémico en el 2.9 % del grupo de 2.5 mg de rivaroxabán dos veces al día más AAS frente al 5.3 % en el grupo de AAS solo (Sharma 2020). Estos datos respaldan la hipótesis de que la combinación de la terapia antiplaquetaria con un anticoagulante tiene el potencial de ser más eficaz que la terapia antiplaquetaria sola para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular.

En resumen, la evidencia acumulada basada en el mecanismo de acción de los inhibidores del FXIIa, la necesidad médica no satisfecha en pacientes después de un accidente cerebrovascular isquémico o AIT de alto riesgo, y los datos disponibles de los dos estudios de fase 2 de milvexian respaldan este estudio de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de milvexian más el estándar de atención en comparación con el placebo más el estándar de atención para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular.

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

21

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**2.2. Antecedentes**

**Estudios clínicos**

Hasta el 07 de diciembre de 2021, se incluyeron 4114 participantes se expusieron a la intervención del estudio (milvexian, placebo o comparador) en el programa clínico de milvexian. De estos 4114 sujetos, 3229 sujetos recibieron milvexian, de los cuales 600 sujetos se expusieron a milvexian en los estudios de fase 1 y 2569 sujetos se expusieron a milvexian en los estudios de fase 2 y 2a. Los eventos hemorrágicos informados en el programa de desarrollo clínico de milvexian se ubicaron principalmente alrededor del sitio quirúrgico o en el área gastrointestinal. Cuatro tipos de sangrado grave se evaluaron como reacciones adversas a medicamentos, sangrado gastrointestinal, hemorragia por procedimiento, sangrado por trastorno del sistema nervioso (transformación hemorrágica de un accidente cerebrovascular isquémico y hematoma subdural) y hematuria.

**Farmacocinética en seres humanos**

La FC de milvexian se ha caracterizado en varios estudios clínicos en participantes sanos y pacientes, y se resume en la última versión del Manual del investigador. La Tabla 2 proporciona un resumen de los hallazgos clave.

**Tabla 2: Aspectos destacados de la farmacología clínica de milvexian**

Propiedades	Resultados clínicos
Biodisponibilidad absoluta oral (en ayunas)	58 % para 25 mg; 51 % para 200 mg
T <sub>max</sub> después de la administración oral (en ayunas)	4 horas
t <sub>1/2</sub>	13 a 16 horas
Efecto de la ingesta concurrente de una comida rica en grasas en comparación con la administración en ayunas	disminución del 31 % y 25 % en la C <sub>max</sub> de milvexian y el AUC <sub>0-∞</sub> , respectivamente (25 mg); disminución del 43 % y 38 % en la C <sub>max</sub> de milvexian y el AUC <sub>0-∞</sub> , respectivamente (200 mg)
Tiempo hasta alcanzar las condiciones de estado estacionario	3 a 6 días de administración después de la administración una vez al día o dos veces al día
Índice de acumulación	2.76 a 3.35 para 25 mg, 50 mg y 100 mg dos veces al día
Proporcionalidad de la dosis	La C <sub>max</sub> y el AUC <sub>0-∞</sub> aumentaron de manera proporcional a la dosis en dosis que oscilaron entre 20 y 200 mg
Depuración después de la administración oral	6.68 L/h
Metabolismo	Sustrato del citocromo P450 3A4 y P-gp Ningún metabolito circulante significativo
Insuficiencia hepática	Cuando se tienen en cuenta los cambios en la unión a proteínas, las diferencias en relación con los participantes con función hepática normal:  Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A): aumento de aproximadamente 30 % en la C <sub>max</sub> y el AUC <sub>0-∞</sub> .  Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B): 41 % de aumento en la C <sub>max</sub> y 25 % de aumento en el AUC <sub>0-∞</sub> .

*A*

*GB*

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE.UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ 70033093; BMS 986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

<p>Insuficiencia renal</p>	<p><math>C_{max}</math> similar para todos los grupos de función renal (TFGe = 30, 30 a <math>\leq 50</math> y <math>\geq 90</math> ml/1.73 m<sup>2</sup>).</p> <p>En función de la regresión lineal, el AUC<sub>0-24</sub> aumentó en un 41 % y 54 % en participantes con una TFGe de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o 35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente, en comparación con un participante con función renal normal (TFGe <math>\geq 90</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).</p>
<p>Ascendencia japonesa</p>	<p>Los resultados de un estudio en participantes japoneses fueron similares a los observados en el estudio de dosis ascendentes únicas y múltiples en participantes sanos.</p>
<p>Interacciones farmacológicas</p>	<p>Los resultados de estudios in vitro indican que milvexian puede tener el potencial de inducir la actividad del citocromo P450 (CYP) 3A4.</p> <p>Es improbable que cause interacciones clínicamente relevantes a través de la inhibición de las enzimas CYP450, UGT1A1, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2K, OAT3 y OCT1 u OCT2.</p> <p>Bajo potencial de interacciones con sustratos de MATE1 y BCRP.</p> <p>La administración concomitante con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4/P-gp) produjo un aumento del 28 % en la <math>C_{max}</math> y un aumento del 150 % en el AUC<sub>0-24</sub> de milvexian.</p> <p>La administración concomitante con diliazem (inhibidor moderado de CYP3A4/P-gp) produjo un aumento del 9,6 % en el valor en la <math>C_{max}</math> y un aumento del 38 % en el AUC<sub>0-24</sub> de milvexian.</p> <p>La administración concomitante con rifampina (inductor potente del CYP3A4 y la P-gp) provocó una disminución del 78 % en la <math>C_{max}</math> y una disminución del 85 % en el AUC<sub>0-24</sub> de milvexian.</p> <p>La <math>C_{max}</math> y el AUC<sub>0-24</sub> del AAS aumentaron un 41 % y un 24 %, respectivamente, cuando se administraron 325 mg una vez al día con 200 mg de milvexian dos veces al día durante 7 días en comparación con el AAS solo. La FC del ácido salicílico (metabolito activo) no se vio afectada. La combinación fue segura y bien tolerada.</p> <p>La FC de milvexian no se modificó significativamente cuando se administraron 200 mg dos veces al día con AAS (325 mg una vez al día), clopidogrel (75 mg diarios) o ambos fármacos antiplaquetarios durante 5 días a participantes sanos. Hubo pequeños cambios en la FC del clopidogrel que probablemente no sean clínicamente significativos cuando se administró con milvexian (con o sin AAS) durante 5 días. La <math>C_{max}</math> del AAS aumentó en <math>\leq 33</math> % cuando se administró con milvexian (con o sin clopidogrel) durante 5 días. La exposición total al AAS se vio mínimamente afectada. La FC del ácido salicílico no se modificó en los tratamientos anteriores. La administración repetida de milvexian con y sin SAPT o DAPT fue segura y bien tolerada.</p>

\* Se administró milvexian como formulación de dispersión seca por atomización en cápsulas (25 mg o 200 mg) a participantes sanos.

Abreviaturas: AUC<sub>0-24</sub>, área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento cero hasta el infinito; AUC<sub>0-t</sub>, área bajo la curva de concentración-tiempo durante un intervalo de administración de la dosis; AAS, aspirina; BCRP, proteína de resistencia del cáncer de mama;  $C_{max}$ , concentración máxima; CYP, citocromo; DAPT, terapia antiplaquetaria doble; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; MATE, proteína multifarmacológica y de extrusión de toxinas; OATP, proteína transportadora de aniones orgánicos; OCT, transportador de cationes.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en E.E. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

1

Q3



CMAS

JNJ 7003093, BMS 986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 7003093STR3001 Enmienda 1

organicos; IC, farmacocinética; gp P, glucoproteína P; SA/PT, terapia antiplaquetaria única; UGT, uridina 5' difosfo glucuronosiltransferasa

### ***Farmacodinamia en seres humanos***

La administración de una dosis única o dosis orales múltiples de milvexian produjo una prolongación, relacionada con la dosis y la concentración, de aPTT y una disminución de la actividad de coagulación del FXI. La magnitud de la prolongación del aPTT y de la disminución de la actividad de coagulación del FXI se redujo después de la disminución de la concentración plasmática de milvexian. Los cambios en el aPTT y la actividad de coagulación del FXIa son coherentes con el mecanismo de acción propuesto de milvexian, lo que refleja una inhibición altamente selectiva, directa y reversible del FXIa por parte de milvexian. El tiempo de protrombina IIIN no se vio afectado por dosis únicas o múltiples de milvexian. Milvexian no tiene un efecto aparente en el tiempo de sangrado o la agregación plaquetaria inducida por difosfato de adenosina o colágeno.

Hasta la fecha, no se identificaron efectos cardiovasculares en los estudios de fase I mediante el uso de monitoreo seriado de ECG y signos vitales.

### ***Estudios de Eficacia/Seguridad***

El programa de desarrollo clínico evalúa la eficacia y la seguridad de milvexian como anticoagulante administrado por vía oral para la prevención y/o el tratamiento de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos.

El programa de desarrollo de fase 2 para milvexian incluyó 2 estudios de eficacia y seguridad: tratamiento con inhibición del factor XIa para optimizar el manejo de eventos tromboembólicos agudos en reemplazo total de rodilla (AXIOMATIC-TKR) y en prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares (AXIOMATIC-SSP).

AXIOMATIC-TKR aleatorizó a 1242 participantes que se sometieron a un RTR electivo a uno de varios regímenes de administración de dosis a doble ciego de milvexian (25, 50, 100, 200 mg dos veces al día, 50, 200 mg una vez al día) o enoxaparina abierta 40 mg por vía subcutánea una vez al día. El criterio de valoración primario fue: eventos de TEV totales (según la evaluación del CEC) durante el período de tratamiento hasta el momento de la flebografía (día 10 a 14). Para la seguridad, se evaluó el criterio de valoración compuesto de cualquier evento hemorrágico (compuesto de hemorragia importante de acuerdo con los criterios de la ISTH modificados para el entorno quirúrgico, eventos hemorrágicos no mayores pero clínicamente relevantes o eventos hemorrágicos mínimos según lo evaluado por el CEC) durante el tratamiento. En general, las dosis diarias totales de  $\geq 100$  mg de milvexian proporcionaron reducciones significativas en los eventos de TEV totales en comparación con la enoxaparina, lo que demuestra una prueba de concepto de inhibición de trombosis. Hubo una curva de respuesta a la exposición y dosis altamente significativa desde el punto de vista estadístico y la parte más pronunciada de la curva se observó entre las dosis de 25 y 50 mg dos veces al día (Weitz 2021).

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022





JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Versión 1

Las tasas de cualquier sangrado con milvexian fueron bajas y no hubo evidencia aparente de riesgos de sangrado relacionados con la dosis o la exposición para milvexian. Las tasas de incidencia de sangrados importantes o CRNM en el rango de dosis de 16 veces en milvexian fueron numéricamente inferiores (0.8 %) en comparación con la enoxaparina (1.7 %) y demostraron un riesgo general bajo de sangrado clínicamente importante incluso con las dosis más altas evaluadas. No hubo eventos hemorrágicos importantes o mortales en los grupos tratados con milvexian informados en este estudio.

El estudio AXIOMATIC-SSP de fase 2 aleatorizó a 2366 participantes  $\geq 40$  años con accidente cerebrovascular isquémico no lacunar, no cardioembólico (puntuaje del NIHSS  $\geq 7$ ) o AIT de alto riesgo dentro de las 48 horas del inicio de los signos o síntomas. Los participantes elegibles fueron aleatorizados para recibir 1 de 5 dosis de milvexian a doble ciego (25, 50, 100, 200 mg dos veces al día, 25 mg una vez al día) o placebo. Todos los participantes recibieron tratamiento de base con AAS y clopidogrel abierto durante 21 días, seguido de AAS abierto del día 22 al 90. El resultado de eficacia primario fue evaluar la respuesta a la dosis para el compuesto de nuevo accidente cerebrovascular isquémico clínico durante el tratamiento y nuevo infarto cerebral encubierto detectado por resonancia magnética nuclear (RMN) el día 90 en una población ITT modificada (aquellos participantes con un accidente cerebrovascular isquémico clínico o RMN el día 90). Aunque la tasa del criterio de valoración compuesto fue numéricamente inferior con las dosis de 50 mg y 100 mg dos veces al día, no hubo una tendencia evidente en la respuesta a la dosis (placebo 16.6 %, 25 mg una vez al día 16.2 %, 25 mg dos veces al día 18.5 %, 50 mg dos veces al día 14.1 %, 100 mg dos veces al día 14.7 %, 200 mg dos veces al día 16.4 %). Sin embargo, milvexian redujo numéricamente el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico clínico (excluido el infarto cerebral encubierto) en la población ITT con todas las dosis, excepto 200 mg dos veces al día, y las dosis de 25 a 100 mg dos veces al día mostraron una reducción del riesgo relativo de aproximadamente 30 % en comparación con el placebo (placebo 5.5 %, 25 mg una vez al día 4.6 %, 25 mg dos veces al día 3.8 %, 50 mg dos veces al día 4.0 %, 100 mg dos veces al día 3.5 %, 200 mg dos veces al día 7.7 %). Se observó una tendencia similar dentro de los 21 días, el periodo de tratamiento previsto con DAPT.

La incidencia de sangrado importante (BARC 3 y 5, el criterio de valoración de seguridad principal) fue baja en general (placebo 0.6 %, 25 mg una vez al día 0.6 %, 25 mg dos veces al día 0.6 %, 50 mg dos veces al día 1.5 %, 100 mg dos veces al día 1.6 %, 200 mg dos veces al día 1.5 %), sin sangrados mortales. La tasa de sangrado importante para las dosis de milvexian 25 mg una vez al día y dos veces al día fue similar a la del placebo, mientras que se observó un aumento moderado en los grupos de dosis de milvexian 50 mg dos veces al día y superiores. Tal como se muestra en la Tabla 3, todas las dosis de milvexian se asociaron con aumentos numéricos en sangrado importante según la ISTH y sangrado CRNM, así como también con todos los eventos hemorrágicos y no hubo respuesta a la dosis en ninguna categoría de sangrado en las dosis de milvexian estudiadas. El perfil general de EA y EAS para milvexian pareció ser similar al del placebo, con la excepción de la dosis de 200 mg dos veces al día. La dosis de 200 mg de milvexian dos veces al día tuvo la tasa más alta de interrupciones del fármaco del

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



INJ 70033093 BMS 989172 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

estudio por eventos adversos y una tasa más alta de eventos adversos renales serios y no serios que conduxeron a la interrupción del fármaco del estudio.

**Tabla 3: Categorización descriptiva de los eventos hemorrágicos en todos los sujetos tratados**

Categoría de sustrato (N) (Ej. de sustrato: 1)	Pacientes N=100	27 días desde el día 1		30 días desde el día 1		100 días desde el día 1		200 días desde el día 1	
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>MIAB</b>	500 (5)	18 (7)	3.6	27 (6)	5.4	40 (12)	8.0	40 (12)	8.0
HHS 1	416 (8)	26 (8)	6.2	16 (4)	3.8	25 (6)	6.0	22 (5)	5.3
HHS 2	416 (8)	7 (2)	1.7	9 (2)	2.2	7 (2)	1.7	5 (1)	1.2
HHS 3	168 (3)	1 (0)	0	1 (0)	0.6	1 (0)	0.6	1 (0)	0.6
HHS 4	168 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
HHS 5	168 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
HHS 6	168 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
HHS 7	168 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
HHS 8	168 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>MI</b>	500 (5)	18 (7)	3.6	27 (6)	5.4	40 (12)	8.0	40 (12)	8.0
MAB 1	416 (8)	26 (8)	6.2	16 (4)	3.8	25 (6)	6.0	22 (5)	5.3
MAB 2	416 (8)	7 (2)	1.7	9 (2)	2.2	7 (2)	1.7	5 (1)	1.2
MAB 3	168 (3)	1 (0)	0	1 (0)	0.6	1 (0)	0.6	1 (0)	0.6
MAB 4	168 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 5	168 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 6	168 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>MAB 1</b>	500 (5)	18 (7)	3.6	27 (6)	5.4	40 (12)	8.0	40 (12)	8.0
MAB 1.1 (N=100)	216 (4)	14 (6)	6.5	14 (6)	6.5	21 (10)	9.7	21 (10)	9.7
MAB 1.2 (N=100)	216 (4)	4 (2)	1.8	13 (6)	6.0	19 (9)	8.8	19 (9)	8.8
MAB 1.3 (N=100)	216 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 1.4 (N=100)	216 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 1.5 (N=100)	216 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 1.6 (N=100)	216 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 1.7 (N=100)	216 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 1.8 (N=100)	216 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 1.9 (N=100)	216 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
MAB 1.10 (N=100)	216 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0

**2.3. Evaluación de beneficios y riesgos**

En función de una revisión integral y detallada de la información datos de seguridad y eficacia disponibles para milvexian, el perfil de beneficio-riesgo de milvexian como anticoagulante sigue siendo favorable para su desarrollo clínico continuo para la prevención y/o el tratamiento de trastornos aterotrombóticos y tromboembólicos.

El Manual del investigador incluye información más detallada sobre los beneficios y los riesgos de milvexian.



**2.3.1. Riesgos de la participación en el estudio**

Riesgos potenciales clínicamente significativos	Resumen de datos/ Fundamentos del riesgo	Estrategia de mitigación
<b>Riesgos importantes identificados</b>		
Hemorragia	<p>No clínicos: No hay evidencia macroscópica o microscópica de sangrado en ningún estudio de toxicidad realizado hasta la fecha.</p> <p>Clinicos: El sangrado es un riesgo conocido con todos los agentes antitrombóticos comercializados. No se informaron eventos hemorrágicos serios relacionados en los estudios de fase 1 o fase 2a en participantes sanos, participantes con ESRD o participantes con insuficiencia hepática.</p> <p>No se informó ningún sangrado grave en el estudio de fase 2 completado (AXIOMATIC-TR) después de la RTR, la mayoría de los eventos hemorrágicos fueron mínimos, y la mayoría se ubicó alrededor del lugar de la operación.</p> <p>No se informó hemorragia mortal en el estudio de Fase 2 de prevención secundaria de accidente cerebrovascular (AXIOMATIC-SSP) completado y no hubo aumento de la hemorragia grave (BARC Tipo 3: hemorragia intracranial (HIC)). Se observaron aumentos moderados en los sangrados importantes (BARC tipo 3 y 5) en participantes tratados con milvexian en dosis de 50 mg dos veces al día y superiores.</p>	<p>Monitoreo de farmacovigilancia de rutina.</p> <p>Monitores de seguridad durante todo el estudio por parte del IDMC.</p> <p>Monitoreo de los participantes en estudios para detectar hemorragia manifiesta.</p> <p>Los participantes con un mayor riesgo de sangrado son excluidos de los estudios con milvexian.</p> <p>Se han implementado criterios de interrupción de la participación en los estudios.</p>
<b>Riesgos potenciales importantes</b>		
Alteraciones hepáticas	<p>No clínicos: En ratas, hubo aumentos de ALT, AST y/o GLDH séricas con <math>\geq 10</math> mg/kg/día (<math>AUC_{0-24}</math> <math>\geq 13.5</math> <math>\mu\text{g/h/ml}</math>) y aumento de las figuras mitóticas hepatocelulares en hembras con 1500 mg/kg/día (<math>AUC_{0-24}</math> <math>\geq 196</math> <math>\mu\text{g/h/ml}</math>). Estos hallazgos se consideraron no adversos.</p> <p>No se observaron cambios relacionados con el hígado en ratones o monos después de hasta 28 días y 9 meses de administración de la dosis, respectivamente.</p> <p>Clinicos: Dos casos de anomalías hepáticas. Un caso fuera del estudio de hiperbilirubinemia sintomática y transaminasas hepáticas elevadas en el estudio NSRA de fase 1 en un voluntario joven sano.</p>	<p>El monitoreo adecuado de las LFT continuará en los estudios clínicos, incluidos, entre otros, los participantes que usan medicamentos hepatotóxicos conocidos de forma concomitante.</p> <p>En todos los estudios, se implementan reglas de interrupción de la participación de los sujetos basadas en criterios de LFT.</p> <p>Los participantes que actualmente usan están</p>

4

D3

CAD

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 27

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Emenda 1

	<p>respecto del cual la función de milvexian parece improbable debido a una cronología incompatible. El segundo fue un caso de hepatitis fulminante mortal en un participante que recibía isoniazida en forma concomitante para la profilaxis de la tuberculosis que estuvo altamente relacionado con la isoniazida e improbablemente relacionado con la intervención del estudio.</p> <p>En función del peso de la evidencia, el riesgo potencial de lesión hepática en seres humanos con milvexian se considera bajo.</p>	<p>planeando usar isoniazida están excluidos de la participación en el estudio.</p> <p>La seguridad será monitoreada durante todo el estudio por el IDMC.</p>
<p>Anomalías cardíacas</p>	<p>No clínicos: En los estudios exploratorios de dosis única, se observaron pequeños cambios en la PA y/o la HR (en conejos anestesiados y ratas con telemetría) y prolongación del intervalo QTcI que se consideraron no adversos en conejos anestesiados.</p> <p>No se observaron cambios cardiovasculares en ningún estudio de telemetría o de dosis repetidas en monos conscientes.</p> <p>Clínicos: Hasta la fecha, no se identificaron efectos cardiovasculares en los estudios de fase I completados mediante el uso de monitoreo seriado de ECG y signos vitales.</p>	<p>Monitoreo de farmacovigilancia (FV) de rutina.</p> <p>Monitoreo de seguridad durante todo el estudio por parte del IDMC.</p> <p>Evaluación en un estudio de TQT en curso.</p>

Además de los riesgos anteriores, los eventos cutáneos y renales tendrán un monitoreo adicional en los ensayos de fase III debido a casos aislados en el estudio AXIOMATIC-SSP de fase 2.

Se informaron 3 EAS de reacciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica, erupción farmacológica de grado 2 y erupción urticarial) después de que los participantes recibieron la intervención del estudio (milvexian), AAS y clopidogrel. El rol causal de milvexian en estas reacciones cutáneas se vio confundido sustancialmente por otros múltiples medicamentos concomitantes y no puede excluirse en este momento. Dado estos eventos, el patrocinador ha adoptado un control de seguridad intensificado de dichos casos a través de las reglas de informe y evaluación descritas en la Sección 8.3.7.2, Eventos adversos cutáneos.

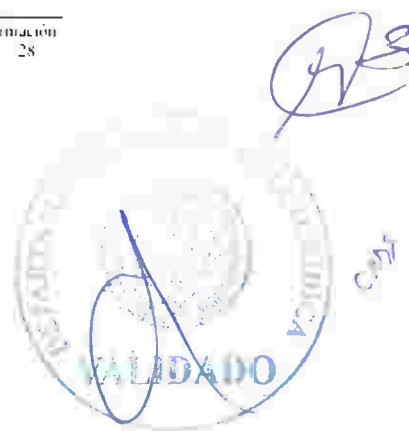
Se observó que los eventos adversos de insuficiencia renal fueron más frecuentes con la dosis más alta evaluada (200 mg de milvexian dos veces al día). Si bien los participantes de este estudio recibirán 25 mg dos veces al día, continuará el monitoreo de la función renal (Sección 8.3.7.3, Eventos adversos renales).

**2.3.2. Beneficios de la participación en el estudio**

Los pacientes con un evento agudo de accidente cerebrovascular isquémico o AIT (p. ej., dentro de las 48 horas), tienen un alto riesgo de eventos recurrentes en el primer mes después del evento

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



índice, y el riesgo continúa en meses y años posteriores. Milvexian forma parte de una nueva clase de anticoagulantes que pueden tener beneficios clínicos en la prevención de accidentes cerebrovasculares secundarios y no hay tratamientos anticoagulantes a largo plazo recomendados para la prevención de accidentes cerebrovasculares secundarios después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un AIT de alto riesgo. Además de los posibles beneficios de milvexian, los participantes del estudio recibirán atención médica de alta calidad y evaluaciones en forma periódica durante todo el estudio, y se implementarán medidas para minimizar los riesgos identificados y potenciales de milvexian.

**2.3.3. Evaluación de los beneficios y riesgos de la participación en el estudio**

Teniendo en cuenta las medidas tomadas para minimizar el riesgo para los participantes en este estudio tal como se describe en la Sección 2.3.1, Riesgos de la participación en el estudio, los posibles riesgos identificados en relación con milvexian están justificados por los posibles beneficios que pueden brindarse a los participantes con.

9

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 29  
Estado. Aprobado, fecha. 2 de noviembre de 2022

Handwritten signature



CMA5

JNJ-7003093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 (amendado)

**3. OBJETIVOS, CRITERIOS DE VALORACIÓN Y ESTIMANDOS**

Objetivos	Criterios de valoración
<b>Primario</b>	
Evaluar si milvexian reduce el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de accidente cerebrovascular isquémico
<b>Secundarios</b>	
Evaluar si milvexian reduce el riesgo de MCV, IM o accidente cerebrovascular isquémico, en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de cualquier componente del criterio de valoración compuesto de MCV, IM o accidente cerebrovascular isquémico
Evaluar si milvexian reduce el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en los primeros 90 días en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de accidente cerebrovascular isquémico en los primeros 90 días
Evaluar si milvexian reduce el riesgo de MAVI (es decir, el criterio de valoración compuesto de MCV, IM, accidente cerebrovascular isquémico, MALL [es decir, amputación mayor de causa vascular (no traumática) de una extremidad o isquemia aguda de una extremidad, IVP o IVP sintomática] en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de cualquier componente del MAVI (es decir, criterio de valoración compuesto de MCV, IM, accidente cerebrovascular isquémico, MALL, IVP o IVP sintomática).
<b>Terciarios/exploratorios</b>	
Explorar si milvexian reduce el riesgo de ACM, IM o cualquier accidente cerebrovascular en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de cualquier componente del criterio de valoración compuesto de ACM, IM o cualquier accidente cerebrovascular
Explorar si milvexian reduce el riesgo de cualquier accidente cerebrovascular (isquémico, hemorrágico, indeterminado) en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de cualquier accidente cerebrovascular
Explorar si milvexian reduce el riesgo de ACM en comparación con el placebo	Tiempo hasta el incidente de ACM
Explorar si milvexian reduce el riesgo de AII en comparación con el placebo	Tiempo hasta el incidente de AII
Explorar si milvexian reduce el riesgo de AII o accidente cerebrovascular isquémico	Tiempo hasta el primer incidente de cualquier componente del criterio de valoración compuesto de AII o accidente cerebrovascular isquémico
Explorar si milvexian reduce el riesgo de AII o MAVI	Tiempo hasta el primer incidente de cualquier componente del criterio de valoración compuesto de AII o MAVI
Explorar si milvexian reduce el riesgo de discapacidad o gravedad relacionada con el accidente cerebrovascular en comparación con el placebo	mRS y NIHSS

CONFIDENCIAL: Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



INJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Emenda 1

Objetivos	Criterios de valoración
Explorar si milvexian reduce el riesgo de los componentes individuales de los criterios de valoración compuestos, en comparación con el placebo	Tiempo hasta el primer incidente de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV</li> <li>• IM</li> <li>• Amputación importante de causa vascular (no traumática) de una extremidad</li> <li>• Isquemia aguda de una extremidad</li> <li>• EP sintomática</li> <li>• TVP sintomática</li> </ul>
Explorar los impactos funcionales informados por los pacientes, la calidad de vida relacionada con la salud y el estado de salud con el uso de terapia con milvexian en comparación con el placebo	Cambio en los dominios del PROMIS-29 Cambio en EQ-5D-5L
Recopilar datos de utilización de recursos médicos que se incorporarán en el modelo económico para los participantes tratados con milvexian en comparación con el placebo	Utilización de recursos médicos (p. ej., hospitalización, incluidas duración de la estancia (LOS) y cirugías/procedimientos vasculares)
Evaluar el perfil de beneficio-riesgo de milvexian mediante la cuantificación de las diferencias de riesgo para los criterios de valoración clave de eficacia y seguridad	Las diferencias de riesgo para el criterio de valoración de eficacia primario en comparación con el criterio de valoración de seguridad primario, así como otros criterios de valoración de eficacia y seguridad clave identificados en el estudio
Caracterizar la farmacocinética de milvexian en participantes con accidente cerebrovascular isquémico o AIT de alto riesgo	Concentraciones previas a la dosis (es decir, valle) de milvexian en plasma
Explorar las relaciones exposición-respuesta para los criterios de valoración clave de eficacia y seguridad y los criterios de valoración farmacodinámicos	Criterios de valoración de farmacocinética, eficacia, seguridad y farmacodinamia
<b>Seguridad</b>	
Evaluar la tasa de sangrado grave clasificado según las categorías de BARC 3e y 5, después del tratamiento con milvexian en comparación con el placebo (Criterio de valoración de seguridad primario)	Tiempo hasta el primer incidente de eventos hemorrágicos en las categorías BARC 3e y 5
Evaluar las tasas de hemorragia leve, moderada y grave clasificadas en las categorías de BARC 2, 3a, 3b, 3c y 5 como un criterio de valoración compuesto y por separado como componentes individuales después del tratamiento con milvexian en comparación con el placebo.	Tiempo hasta el primer incidente de eventos hemorrágicos en las categorías 2 a 5 de BARC (excluida la 4)

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

Objetivos	Criterios de valoración
Evaluar la tasa de sangrado después del tratamiento con milvexian en comparación con el placebo de acuerdo con la clasificación ISTH de sangrado mayor	Tiempo hasta el primer incidente de eventos hemorrágicos en la categoría ISTH mayor
Evaluar la tasa de sangrado después del tratamiento con milvexian en comparación con el placebo de acuerdo con la clasificación compuesta ISTH de sangrado mayor y sangrado CRNM	Tiempo hasta el primer incidente de eventos hemorrágicos en las categorías de sangrado importante según ISTH y CRNM
Evaluar la tasa de sangrado después del tratamiento con milvexian en comparación con el placebo según la clasificación GUSTO de sangrado grave o potencialmente mortal y moderado, como un criterio de valoración compuesto, y por separado como componentes individuales	Tiempo hasta el primer incidente de eventos hemorrágicos en las categorías de hemorragia grave o potencialmente mortal y moderada de GUSTO
Evaluar la tasa de sangrado después del tratamiento con milvexian en comparación con el placebo de acuerdo con la clasificación TIMI mayor y menor no relacionada con CABG como un criterio de valoración compuesto, y por separado como componentes individuales	Tiempo hasta el primer incidente de eventos hemorrágicos en las categorías de TIMI mayor y menor no relacionadas con CABG
Evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad de milvexian, en comparación con el placebo	Incidencia de eventos adversos, incluidos EAS, anomalías en los análisis de laboratorio clínico y en los signos vitales

**ESTIMANDOS**

El estimando primario se describe de acuerdo con los siguientes 5 atributos:

- Población: Participantes con un accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT de alto riesgo  $\leq 48$  horas del inicio del evento.
- Variable: Tiempo desde la aleatorización hasta el primer incidente de accidente cerebrovascular isquémico
- Tratamientos: 25 mg de milvexian dos veces al día frente a placebo
- Eventos intercurrentes (eventos que impiden la observación de la variable o afectan su interpretación)
  - Interrupción del tratamiento. Se utilizará la estrategia de la política de tratamiento para este evento intercurrente, es decir, se realizará un seguimiento de todos los participantes hasta la GTED, independientemente de la interrupción del tratamiento, y se utilizarán todos los datos de eficacia recopilados.
  - Tratamiento anticoagulante posterior. Se utilizará la estrategia de la política de tratamiento para este evento intercurrente, es decir, se realizará un seguimiento de todos los participantes hasta la GTED, independientemente de si empiezan o no un nuevo fármaco anticoagulante, y se utilizarán todos los datos de eficacia recopilados.
  - Muerte. Para este evento intercurrente se utilizará la estrategia "Mientras está vivo". Todos los participantes sin un accidente cerebrovascular isquémico hasta el GTED serán censurados en la fecha más temprana de muerte, en la fecha de la última evaluación del resultado clínico o en el GTED.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EF (EU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA)).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022.





JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

- Resumen de nivel poblacional: Cociente de riesgos (HR) de 25 mg de milvexian dos veces al día en comparación con el placebo, junto con el IC bilateral del 95 %.

Este estimando apunta al efecto de milvexian en comparación con el placebo en la variable medida y sigue el "principio de intención de tratar".

El objetivo del análisis de eficacia principal es determinar si milvexian es superior al placebo en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.

Consulte la Sección 8. Evaluaciones y procedimientos del estudio para las evaluaciones relacionadas con los criterios de valoración.

## HIPÓTESIS

La hipótesis principal de este estudio es que 25 mg de milvexian dos veces al día además del estándar de atención es superior al placebo además del estándar de atención en la reducción del riesgo del criterio de valoración primario de accidente cerebrovascular isquémico en participantes después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT de alto riesgo.

## 4. DISEÑO DEL ESTUDIO

### 4.1. Diseño general

Este es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, controlado con placebo, iniciado por eventos, de superioridad para evaluar la eficacia y la seguridad de milvexian en participantes después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT de alto riesgo que están recibiendo terapia antiplaquetaria como estándar de atención. Los participantes deben ser aleatorizados lo antes posible después de que se confirme la elegibilidad y dentro de las 48 horas del inicio del evento. El objetivo del estudio será aleatorizar al menos al 50 % de los participantes en un plazo de 24 horas del inicio del evento, y se puede establecer un límite de inscripción. En el caso de los participantes sometidos a trombólisis o trombectomía mecánica, con o sin stent, la aleatorización se realizará  $\geq 24$  horas después del final del procedimiento y dentro de las 48 horas del inicio del evento. Los participantes que experimentan accidente cerebrovascular deben tener un puntaje de la NIHSS  $\leq 7$  y los participantes que experimentan un AIT de alto riesgo deben tener un puntaje de ABCD<sup>2</sup>  $\geq 6$ .

A criterio del investigador, en función de las consideraciones de los lineamientos del estándar de atención (p. ej., AHA/ASA, ESO), los participantes recibirán SAPT o DAPT. La SAPT o la DAPT pueden iniciarse antes de la aleatorización y el tipo de agentes antiplaquetarios, y la duración del tratamiento quedará a criterio del investigador. Si se usa AAS, se limitará a una dosis baja (75 a 100 mg/día). La dosis de carga de agentes antiplaquetarios, incluido el AAS, está permitida según el estándar de atención. Durante todo el estudio, los investigadores deben considerar cuidadosamente optimizar el manejo de la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes en función de las pautas internacionales y locales estándar para la atención de los participantes con accidente cerebrovascular o AIT.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

33

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



INJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

Este estudio iniciado por eventos implementará un diseño secuencial de grupos en el que se llevará a cabo un análisis provisional (IA) para evaluar la futilidad o la superioridad temprana cuando se haya observado aproximadamente el 60 % del número total objetivo de eventos del criterio de valoración de eficacia primario (546 eventos). La cantidad objetivo de eventos del criterio de valoración primario de eficacia es de aproximadamente 909 con una tasa proyectada de interrupción permanente del tratamiento del 10 % por año, lo que proporcionaría una potencia del 90 % para detectar un HR real de 0,8. Para el análisis final se utilizará  $\alpha = 0,05$  (bilateral). Para acumular los 909 eventos objetivo, se calcula que se requiere un total de aproximadamente 15 000 participantes, y el periodo de inscripción puede durar aproximadamente 40 meses con una duración total del estudio de aproximadamente 42 meses.

Este estudio incluirá 3 periodos: periodo de selección-aleatorización, un periodo de tratamiento a doble ciego de duración variable y un periodo de seguimiento de 30 días (sin la intervención del estudio). La GTED ocurrirá cuando se haya alcanzado la cantidad objetivo proyectada de eventos del criterio de valoración primario de eficacia en la población. Se prevé que el último participante aleatorizado tendrá un mínimo de 1 mes de tratamiento con la intervención del estudio al momento de la GTED.

El IDMC revisará periódicamente los datos de seguridad hasta finalizar el estudio.

#### Comités

La realización del estudio será supervisada por el Comité Ejecutivo y el Comité Directivo. El CE proporcionará liderazgo académico y supervisión de la realización del estudio, y estará compuesto por los líderes académicos del estudio y miembros de cada compañía patrocinadora. El CE recibirá las recomendaciones del IDMC con respecto a posibles análisis adicionales o modificaciones al estudio y decidirá si deben ser aceptadas. El Comité Directivo estará compuesto por los miembros del CE y otros investigadores principales de los países que participan en el estudio. El Comité Directivo apoyará al liderazgo académico y los centros del estudio, y revisará el progreso del ensayo en sus respectivos países.

También habrá un Consejo Ejecutivo del Programa que proporciona supervisión y liderazgo académico en todo el programa de desarrollo clínico de milvexian. Este comité tendrá una membresía multidisciplinaria, incluido el liderazgo del CE para cada estudio.

Se establecerá un Comité de eventos clínicos (CEC) independiente para adjudicar los criterios de valoración de eficacia y hemorragia, según se define en el Estatuto del CEC.

El Panel Asesor de Dermatología es un grupo de expertos en dermatología externos que revisarán y evaluarán de manera independiente los datos de seguridad relacionados con los eventos adversos cutáneos de interés observados durante todo el estudio.

Un IDMC monitoreará los datos de seguridad durante este estudio, y revisará los resultados del IA proporcionados por el grupo de apoyo estadístico y hará recomendaciones con respecto a la continuidad del estudio.

Los detalles de las responsabilidades completas y la conducta operativa de estos Comités se describirán en sus respectivos estatutos.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

34

Estatuto Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



Se proporciona un diagrama del diseño del estudio en la Sección 1.2, Esquema.

#### 4.2. Fundamento científico para el diseño del estudio

##### Población del estudio

Los participantes de este estudio deben ser aleatorizados lo antes posible después de que se confirme la elegibilidad y dentro de las 48 horas del inicio del evento. El objetivo del estudio será aleatorizar al menos al 50 % de los participantes en un plazo de 24 horas del inicio del evento, y se puede establecer un límite de inscripción. Los participantes que experimentan un accidente cerebrovascular deben tener un puntaje NIHSS de  $\leq 7$  y los participantes que experimentan un AIT de alto riesgo deben tener un puntaje ABCD<sup>2</sup>  $\geq 6$  (que identifica a los pacientes que han sufrido un AIT y que tienen el mayor riesgo de accidente cerebrovascular temprano). El accidente cerebrovascular lacunar es un subtipo de accidente cerebrovascular isquémico que se permitirá en este estudio de fase III. Si bien la etiología del accidente cerebrovascular lacunar de enfermedad de vasos pequeños a menudo se atribuye a comorbilidades como hipertensión o diabetes, se han observado efectos beneficiosos del tratamiento con terapias antitrombóticas y trombolíticas en este subconjunto de pacientes, lo que proporciona respaldo para la hipótesis de que los mecanismos tromboticos pueden contribuir a la fisiopatología del accidente cerebrovascular lacunar. Se podrá establecer un límite de inscripción para mantener la representación del accidente cerebrovascular lacunar a no más de aproximadamente el 20 %.

De manera similar a otros estudios grandes y de acuerdo con las pautas principales, los participantes recibirán terapia antiplaquetaria y el estándar de atención a criterio del investigador. Si se usa AAS, se limitará a una dosis baja (75 a 100 mg/día). La dosis de carga de agentes antiplaquetarios, incluido el AAS, está permitida según el estándar de atención. Los participantes de este estudio que presenten un evento de accidente cerebrovascular isquémico o AIT agudo, tienen un alto riesgo de eventos recurrentes en el primer mes después del evento índice, y el riesgo continúa en meses y años posteriores. Dado el inicio relativamente rápido de la acción de milvexian, si milvexian tiene eficacia antitrombótica, esas propiedades deben reflejarse a través de una reducción en la aparición de eventos de accidente cerebrovascular isquémico relativamente temprano después del inicio del tratamiento, con eficacia persistente con el tratamiento a largo plazo.

##### Elección de medidas de eficacia

El criterio de valoración primario de eficacia es el accidente cerebrovascular isquémico e incluirá tanto accidentes cerebrovasculares no mortales como mortales. Un CEC independiente adjudicará criterios de valoración de eficacia para accidentes cerebrovasculares. El accidente cerebrovascular isquémico se considera el resultado de eficacia más importante debido a su relevancia y gravedad clínicas.

En estudios clínicos de menor duración (p. ej., THALES [Johnston 2020], POINT [Johnston 2018]), los eventos de accidente cerebrovascular isquémico representaron casi el 90 % del criterio de valoración compuesto (accidente cerebrovascular o muerte durante 30 días en THALES; accidente cerebrovascular isquémico, IM o muerte por causas vasculares isquémicas

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

35

Estado. Aprobado, fecha, 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

durante 90 días en POINT). En estudios clínicos de mayor duración (p. ej., PROFESS [Sacco 2008], Registro de AIT [Amarencio 2018]), aproximadamente del 60 % al 70 % de un criterio de valoración compuesto consistió en accidente cerebrovascular isquémico.

Los criterios de valoración secundarios incluyen un compuesto más amplio de MACE (MCV, IM y accidente cerebrovascular isquémico), accidente cerebrovascular isquémico a los 90 días y el compuesto de MAVE (MCV, IM, accidente cerebrovascular isquémico, MALE y EP o TVP sintomáticas). La congruencia en la direccionalidad del efecto del tratamiento en el criterio de valoración primario de accidente cerebrovascular isquémico y el criterio de valoración compuesto de MACE o MAVE podría dar respaldo adicional a la eficacia antitrombótica de milvexian. Es importante tener en cuenta que el estudio no está diseñado para ningún componente individual de los criterios de valoración compuestos, excepto el accidente cerebrovascular isquémico. El criterio de valoración secundario de accidente cerebrovascular isquémico el día 90 medirá la eficacia temprana de milvexian.

**Elección de medidas de seguridad**

Los eventos hemorrágicos son los criterios de valoración de seguridad estándar en estudios de anticoagulantes. El criterio de valoración de seguridad principal es el tiempo hasta la primera aparición de eventos de hemorrágicos graves, según lo definido por las categorías BARC 3e y 5. Los eventos hemorrágicos también se evaluarán para los eventos definidos por BARC, clasificación ISTH mayor y CRNM, clasificación GUSTO y clasificación TIMI no relacionada con CABG.

Los eventos hemorrágicos informados y observados se recopilarán durante todo el estudio. Los participantes que tienen un mayor riesgo de sangrado son excluidos de la inscripción en el estudio. Para mitigar el riesgo de eventos hemorrágicos, en este protocolo se proporcionan estrategias para manejar los eventos hemorrágicos que requieren intervención (Sección 8.2.1.1, Enfoque para los participantes con un evento hemorrágico).

**Elección de medidas FD**

Se recolectarán muestras para evaluar el efecto FD (aPTT) de milvexian para ayudar a explicar la variabilidad interindividual en los resultados clínicos y caracterizar mejor el efecto de milvexian en los parámetros FD en la población estudiada. Las prolongaciones en el ensayo de aPTT reflejan el grado de inhibición del FXIa y su actividad anticoagulante. El objetivo es evaluar la FD de milvexian y ayudar a evaluar la relación entre la intervención y la respuesta clínica.

**Elección de biomarcadores**

Se obtendrán muestras de biomarcadores para evaluar el efecto del milvexian en el dímero D y los biomarcadores exploratorios de la fístopatología de la enfermedad mediante una plataforma proteómica para explicar la variabilidad interindividual en los criterios de valoración clínicos o para ayudar a identificar subgrupos poblacionales que respondan de manera diferente a la intervención del estudio.

d

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



### Cegamiento, control, grupos de intervención

Se usará un control con placebo para establecer la frecuencia y la magnitud de los cambios en los criterios de valoración clínicos que puedan ocurrir en ausencia de intervención activa. Se utilizará la aleatorización para minimizar el sesgo en la asignación de participantes a los grupos de intervención, para aumentar la probabilidad de que los atributos conocidos y desconocidos de los participantes (p.ej., características demográficas e iniciales) se equilibren de manera uniforme entre todos los grupos de intervención y para mejorar la validez de las comparaciones estadísticas entre todos los grupos de intervención. La intervención a ciego se usará para reducir el posible sesgo durante la recopilación de datos y la evaluación de los criterios de valoración clínicos.

### Recopilación de datos de utilización de recursos médicos y resultados informados por el paciente

La HRQoL puede verse significativamente afectada en los pacientes después de un accidente cerebrovascular. Las principales cargas físicas, emocionales y sociales en los pacientes con accidente cerebrovascular afectan su HRQoL general. Mejorar la HRQoL de una persona es un objetivo del tratamiento de prevención de accidentes cerebrovasculares. El tratamiento de pacientes con alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico con milvexian puede producir mejoras en los impactos funcionales y la HRQoL general en comparación con el placebo debido al efecto de milvexian en la eficacia. Para evaluar los impactos funcionales y la HRQoL general, se utilizarán los instrumentos de resultados informados por el paciente (PRO) adaptados al propósito (PROMIS-29 y EQ-5D-5L) y se realizarán comparaciones entre los grupos de intervención.

### Información médica del participante antes, durante y después del estudio (datos del mundo real, centros de los EE. UU. solamente)

Los datos del mundo real desempeñan un papel fundamental en la mejora de la comprensión de los factores que pueden influir en la respuesta a la intervención del estudio durante y después de la finalización del estudio. Esto puede ser importante para obtener información en términos de duración de la eficacia e incidencia de EA después de la finalización del estudio.

Para permitir el enlace de registros de participantes de diferentes fuentes, es decir, datos recopilados como parte del estudio según se especifica en el Cronograma de actividades y datos longitudinales del mundo real (desde 5 años antes de la inscripción en el estudio hasta 5 años después de la finalización del estudio), como registros médicos electrónicos, declaraciones, y datos de laboratorio de otros entornos de atención, sin comprometer la confidencialidad del participante, se utilizarán procedimientos de tokenización y emparejamiento (solo para los participantes de los EE. UU. que hayan otorgado su consentimiento para esto). El proceso de tokenización comienza con cada proveedor de datos que genera un token detrás del firewall a través de un software patentado. La información personal, como los nombres y las fechas de nacimiento de los participantes del estudio, se retira de las fuentes de datos del mundo real y se reemplaza con identificadores cifrados, unidireccionales y con hash, y luego se cifra utilizando claves asimétricas en cumplimiento con la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros Médicos (HIPAA 1996). Esta información anónima cifrada se envía para que coincida con el

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

37

Estado. Aprobado, fecha, 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

índice maestro del participante anonimizado. Si bien no es posible revertir la tecla numeral, los tokens específicos de la fuente pueden descifrarse y volver a cifrarse para que los registros puedan vincularse entre fuentes. El resultado del proceso es un identificador único anonimizado para cada participante, que puede utilizarse para vincular los registros de los participantes entre fuentes.

#### 4.2.1. Aportes de los participantes al diseño

En el establecimiento de la estrategia para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares, los pacientes participaron en forma temprana, sistemática y directa en los aspectos importantes del proceso de desarrollo del fármaco.

Se desarrolló un recorrido integrado del paciente para comprender lo que experimentan los pacientes desde el momento en que comienzan a tener síntomas, hasta después de que mejoran.

Específicamente, se realizaron las siguientes actividades:

- Se obtuvieron comentarios de los pacientes y cuidadores sobre el SoA para garantizar que la cantidad de visitas, la frecuencia de las visitas, los tipos de visitas (es decir, la opción de telemedicina) y las pruebas dentro de cada visita fueran manejables para un paciente que experimentó un accidente cerebrovascular isquémico o AIT reciente.
- Los comentarios de los pacientes y cuidadores se utilizarán para diseñar materiales educativos y otros materiales de apoyo que se proporcionarán a los participantes del estudio.
- Se obtuvieron comentarios de los pacientes y cuidadores para determinar qué estrategias y tácticas deben utilizarse para aliviar la carga de la participación en el estudio y ayudar con la retención general.

Los resultados del estudio pueden ponerse a disposición de todos los participantes a través de un resumen en lenguaje sencillo; un resumen técnico de los resultados en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y/o [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) y u otros registros nacionales al finalizar el estudio de acuerdo con las normas/restricciones locales.

#### 4.2.2. Consideraciones éticas del diseño específico del estudio

Los posibles participantes recibirán información completa acerca de los riesgos y los requisitos del estudio y, durante el estudio, los participantes recibirán toda información nueva que pudiera afectar su decisión de continuar la participación. Se les informará que su consentimiento para participar en el estudio es voluntario y que podría ser retirado en cualquier momento sin que se informe el motivo y sin que eso implique una sanción o pérdida de los beneficios a los que, de otro modo, tendrían derecho. Solo se inscribirá a los participantes que sean completamente capaces de comprender los riesgos, los beneficios y los posibles EA del estudio, y que otorguen su consentimiento de forma voluntaria. En el caso de los participantes que no puedan otorgar el consentimiento por sí mismos, el consentimiento será obtenido por el representante legalmente autorizado de los participantes. El consentimiento por escrito puede obtenerse a través de diversas fuentes (p. ej., impreso o electrónico), como el consentimiento electrónico, la firma

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

electrónica o la firma digital) según lo determinen las reglamentaciones, así como las preferencias del estudio y/o del participante.

La principal inquietud ética es que el perfil de seguridad de milvexian no se ha establecido completamente para la detección de eventos adversos raros y la eficacia de milvexian en esta población de pacientes no se ha confirmado. Se les pide a los participantes con un evento de accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT de alto riesgo que reciben terapia antiplaquetaria que tomen la intervención del estudio además del tratamiento antiplaquetario del estándar de atención existente para determinar si la intervención reduce el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Por lo tanto, los participantes que reciban placebo no se privarán del tratamiento antitrombótico del estándar de atención existente. Milvexian forma parte de una nueva clase de anticoagulantes y no hay otros tratamientos a largo plazo aprobados para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares más allá del estándar de atención existente. De manera similar a otros estudios grandes, los participantes de este estudio están recibiendo el estándar de atención aceptado por los lineamientos, por lo que se justifica el uso de un control con placebo. La dosis para evaluación en este estudio se seleccionó en función de la totalidad de los datos de la fase 1 y la fase 2, incluidos los resultados de seguridad y eficacia del estudio de fase 2 en participantes con accidente cerebrovascular isquémico reciente (AXIOMATIC-SSP). Los participantes deben inscribirse en este estudio dentro de las 48 horas de un evento de accidente cerebrovascular isquémico o AIT de alto riesgo que podría provocar un deterioro cognitivo que afecte el proceso de consentimiento. En el caso de los participantes con deterioro cognitivo que no pueden proporcionar el consentimiento informado, el representante legalmente responsable del participante debe proporcionar el consentimiento si corresponde según las leyes/reglamentaciones locales.

El riesgo principal con cualquier fármaco anticoagulante es el potencial de eventos hemorrágicos. Para mitigar este riesgo, este protocolo incluye medidas que deben seguirse para los participantes que experimentan eventos hemorrágicos que requieren intervención. Los detalles se proporcionan en la Sección 8.2.1.1. Enfoque para los participantes con un evento hemorrágico.

El volumen total de sangre que se extraerá en un periodo de 8 semanas se considera una cantidad aceptable de sangre a extraer durante este periodo de tiempo de la población en este estudio y es menor que el estándar de los lineamientos del Departamento de Salud y Servicios Humanos para la Protección de la Investigación en Seres Humanos de los EE. UU. y los lineamientos de la FDA de 550 ml en cualquier período de 8 semanas (OHIRP 1998, FDA 1998).

En el caso de los participantes (de EE. UU solamente) que otorguen su consentimiento para la recopilación opcional de datos médicos del mundo real, el patrocinador se compromete a proteger sus datos y su privacidad. Se utilizará la tokenización y procedimientos de emparejamiento para permitir que los datos médicos de los participantes se obtengan sin violar la confidencialidad de los participantes. Se informará a los participantes que el consentimiento para esta parte del estudio es completamente opcional y que pueden retirar su consentimiento en cualquier momento. En caso de retiro del consentimiento, el patrocinador eliminará el token generado y cualquier dato del mundo real asociado que esté vinculado. La participación en esta parte opcional del estudio o el retiro de ella no afectará la participación en el estudio principal.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



#### 4.3. Justificación de la dosis

El régimen de dosis de 25 mg dos veces al día de milvexian elegido para este estudio se seleccionó en función de la totalidad de los datos de los estudios de fase 1 y fase 2. Ambos estudios de fase 2 de milvexian (AXIOMATIC-TKR y AXIOMATIC-SSP) usaron principalmente regímenes de administración de dosis dos veces al día, y con una vida media de aproximadamente 13 a 16 horas, la administración de dosis dos veces al día proporciona niveles de concentración de milvexian más estables en el transcurso de 24 horas (es decir, una menor fluctuación pico-valle que la administración de dosis una vez al día). Si bien no se observó claramente en el programa AXIOMATIC de fase 2 de milvexian, el estudio de fase 2 de RTR de apixaban brinda respaldo para las ventajas de utilidad terapéutica de la administración dos veces al día sobre la administración una vez al día con anticoagulantes orales (Leil 2010).

En el estudio AXIOMATIC-TKR, la dosis de 25 mg de milvexian dos veces al día mostró una eficacia comparable a la enoxaparina con un perfil de seguridad favorable. En el estudio AXIOMATIC-SSP, la dosis de 25 mg dos veces al día de milvexian fue numéricamente mejor que el placebo para prevenir accidentes cerebrovasculares isquémicos clínicos recurrentes (HR 0.69 IC del 95 % 0.36-1.30) sin ninguna otra mejora significativa en la eficacia observada con las dosis más altas. Además, si bien el estudio AXIOMATIC-SSP proporciona evidencia de que se observa cierta propensión a hemorragias al combinar milvexian con DAPT/SAPT, esta propensión no se observó para hemorragias importantes con la dosis de 25 mg dos veces al día y fue moderada para las evaluaciones de hemorragias y de hemorragias no importantes pero clínicamente relevantes. Además, esta dosis tiene un efecto farmacológico medible tanto para la inhibición del aPTT como del factor XIa y la experiencia con pacientes con deficiencia congénita del factor XI sugiere que una reducción del 30 al 50 % en los niveles podría ser suficiente para la protección máxima contra los eventos de MACE (Preis 2017).

#### 4.4. Definición de final del estudio

##### Definición de final del estudio

El final del estudio se define como la última visita del último participante en el estudio. Los datos finales del centro del estudio se enviarán al patrocinador (o a la persona que este designe) después de la finalización de la visita final del participante en ese centro del estudio y en el plazo especificado en el Acuerdo de estudio clínico.

##### Definición de finalización del estudio del participante

Se hará todo lo posible para obtener el estado de salud, incluidas las evaluaciones de eficacia y seguridad clave planificadas hasta la GTED y en la visita de EOS, ya sea que los participantes interrumpan o no prematuramente la intervención del estudio. Conforme se indica en el FCI, los participantes no solo habrán aceptado someterse a evaluaciones del estado de salud en cada visita, sino que también habrán aceptado la obtención de su estado de salud a través de fuentes como el médico del participante, los representantes del participante o mediante la revisión de registros médicos (p. ej., los registros médicos electrónicos [EHR]) y los registros nacionales, etc. Se considerará que los participantes con una evaluación del estado de salud, p. ej., una evaluación confiable de los resultados de eficacia y seguridad clave después de la GTED, tienen una

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EF, LU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).



Estado: Aprobado, Fecha: 2 de noviembre de 2022



## 5. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La selección de los participantes elegibles se realizará de manera tal que la aleatorización pueda realizarse lo antes posible después de que se confirme la elegibilidad y dentro de las 48 horas desde el inicio del evento que reúne los requisitos. El objetivo del estudio será aleatorizar al menos al 50 % de los participantes en un plazo de 24 horas del inicio del evento, y se puede establecer un límite de inscripción para limitar la proporción de participantes aleatorizados >24 horas después del inicio del evento. Es posible implementar medidas, que incluyen un límite de inscripción, para mantener la representación del accidente cerebrovascular lacunar a no más del 20 %. En el caso de los participantes sometidos a trombólisis o trombectomía mecánica, con o sin stent, la aleatorización se realizará >24 horas después del final del procedimiento y dentro de las 48 horas del inicio del evento. Consulte la Sección 5.4, Fracaso de selección para ver las condiciones en las cuales se permite la repetición de los procedimientos de selección.

A continuación, se describen los criterios de inclusión y exclusión para la inscripción de participantes en este estudio. Si hubiera alguna pregunta acerca de estos criterios, antes de inscribir a un participante en el estudio, el investigador debe consultar al representante que corresponda del patrocinador y resolver cualquier problema. No se permiten las exenciones.

Las poblaciones con diversidad racial y étnica en todo el mundo experimentan una carga desproporcionada de accidente cerebrovascular mortal y no mortal, así como una menor calidad de vida relacionada con la salud en relación con los resultados de los accidentes cerebrovasculares (Morgenstern 2015, Oviagele 2022). A modo de ejemplo, varios análisis han demostrado que los afroamericanos tienen una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y una mayor incidencia de accidente cerebrovascular recurrente, en comparación con las personas de raza blanca (Tsao 2022). Los afroamericanos tienen tasas de mortalidad ajustadas según la edad más altas para accidentes cerebrovasculares en comparación con otros grupos raciales y étnicos (Tsao 2022). Según una encuesta realizada en los Estados Unidos, entre los adultos que alguna vez han tenido un accidente cerebrovascular, el 15,1 % son negros o afroamericanos, lo que comprende una participación desproporcionada, dado que el 11,7 % de los adultos estadounidenses en la encuesta son negros o afroamericanos (IQVIA 2020).

La inclusión de una población que abarque los factores de riesgo epidemiológicos y demográficos relevantes para el accidente cerebrovascular en estudios clínicos es fundamental para el desarrollo de tratamientos eficaces y seguros que provoquen el impacto de esta enfermedad.

Para ver un análisis de las consideraciones estadísticas, consulte la Sección 9.2, Determinación del tamaño de muestra.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

42

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**5.1. Criterios de inclusión**

Cada posible participante debe cumplir con cada uno de los siguientes criterios para ser inscrito en el estudio:

**Edad**

- 1.  $\geq 40$  años de edad

**Tipo de participante y características de la enfermedad**

- 2. **Accidente cerebrovascular isquémico**, déficit neurológico atribuible a un infarto cerebral agudo y puntaje NIHSS  $\geq 7$  y al menos 1 de los siguientes:  
Signos o síntomas persistentes del evento isquémico al momento de la aleatorización.  
O  
Lesión cerebral isquémica aguda determinada por neuroimágenes del estándar de atención  
O  
El participante se sometió a trombólisis o trombectomía

**O**

**AIT**: déficit neurológico de inicio agudo atribuible a isquemia focal del cerebro por antecedentes o examen, con resolución completa de los síntomas del déficit y sin infarto cerebral en las neuroimágenes (p. ej., TC o RMN, realizadas como parte de la práctica médica estándar) y puntaje ABC/2  $\geq 6$

- 3. Los participantes deben ser aleatorizados lo antes posible después de determinada la elegibilidad y dentro de las 48 horas del inicio del evento.
  - En los participantes en los que un accidente cerebrovascular fue evidente al despertarse del sueño, dentro de las 48 horas desde el momento en que se informó por última vez que el estado del participante era normal.
  - Los participantes que recibieron trombólisis y/o trombectomía mecánica con o sin stent pueden ser aleatorizados, pero solo después de que hayan transcurrido 24 horas de la finalización de este tratamiento y no más de 48 horas después del inicio del evento índice, y siempre que las neuroimágenes posteriores al tratamiento excluyan hemorragia cerebral y tengan una HIN posterior a la terapia posttrombótica trombólisis o trombectomía  $\leq 1.5$  y un aPTT  $\leq 1.4$  veces el LSN antes de la aleatorización del estudio.
  - Se permite la colocación de stents en los vasos cerebrovasculares según indicación clínica. Si estos procedimientos se realizan antes de la aleatorización, la aleatorización debe realizarse al menos 24 horas después del final del procedimiento y no más de 48 horas después del inicio del evento índice.
- 4. Tratamiento antiplaquetario actual o planificado según los lineamientos internacionales o locales. Si se usa AAS, se limitará a una dosis baja (75 a 100 mg día). Esta permitida una dosis de carga de agentes antiplaquetarios (incluido el AAS) según el estándar de atención.

1

9/3



**Peso**

No corresponde

**Sexo y requisitos de anticonceptivos/métodos barrera**

5. Todas las participantes mujeres con capacidad de concebir deben tener un resultado negativo en el análisis de suero [gonadotropina coriónica (humana) ( $\beta$ -hCG)] o de orina altamente sensible en la selección
6. Una participante de sexo femenino debe aceptar no estar embarazada, amamantando ni planear quedar embarazada hasta 4 días (5 vidas medias) después de la última dosis de la intervención del estudio
7. Las participantes de sexo femenino deben cumplir con lo siguiente (según se define en el Apéndice 5, Guía sobre anticonceptivos y barreras)
  - a. No deben tener capacidad de concebir o
  - b. Si tienen capacidad de concebir, utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz (tasa de fracaso de  $\leq 1\%$  por año cuando se usa de manera sistemática y correcta), y aceptar continuar con un método altamente eficaz hasta 4 días (5 vidas medias) después de la última dosis, el final de la exposición sistémica relevante. El investigador debe evaluar el potencial de fracaso del método anticonceptivo (p. ej., incumplimiento, iniciado recientemente) en relación con la primera dosis de la intervención del estudio. En el Apéndice 5, se encuentran ejemplos de métodos anticonceptivos altamente eficaces: Guía sobre anticonceptivos y barreras.
8. Una participante de sexo femenino que usa anticonceptivos hormonales debe usar un método anticonceptivo no hormonal adicional (por encima de lo requerido en el criterio de inclusión 7b) hasta 4 días después de la última dosis (cinco vidas medias) de la intervención del estudio, el fin de la exposición relevante.

**Consentimiento informado**

9. El participante (o su representante legalmente autorizado) debe firmar un FCI indicando que comprende el propósito del estudio y los procedimientos requeridos para el estudio y que está dispuesto a participar en el estudio y a proporcionar por lo menos su estado vital al final del estudio.
10. Estar dispuesto a cumplir con las restricciones del estilo de vida (Sección 5.3) especificadas en este protocolo, y ser capaces de hacerlo.

**5.2. Criterios de exclusión**

Cualquier posible participante que cumpla cualquiera de los siguientes criterios será excluido de la participación en el estudio:

**Afecciones médicas**

1. Hemorragia intracraneal actual (hemorragia en el cerebro, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular, hematoma subdural o hematoma epidural); excepto microsangrados cerebrales (CMB) y transformación hemorrágica menor de un infarto que se manifiesta como petequias dispersas [Infarto hemorrágico tipo 1 (H1)] de acuerdo con la clasificación de Heidelberg].  
Nota: Los CMB se definen como focos redondeados de  $\leq 10$  nm de tamaño que

CUNFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 44

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



- parecen hipointensas y son diferentes de los vacíos de flujo vascular, hemostiderosis leptomeningea o mineralización subcortical no hemorrágica en la RMN ponderada en T2\*.
2. Antecedentes de hemorragia intracraneal, excepto hemorragia subaracnoidea >1 año antes con tratamiento adecuado.
  3. Criterio modificado según la enmienda 1.
    - 3.1. El accidente cerebrovascular o AIT índice se considera de etiología cardioembólica en función de las investigaciones del estándar de atención local y para el cual las pautas recomiendan anticoagulación.
  4. Criterio modificado según la enmienda 1.
    - 4.1. Se considera que el accidente cerebrovascular o AIT índice tiene otra causa conocida o no relacionada con fuentes aterotrombóticas (otra etiología determinada según TOAST) (Adams 1993) en función de las investigaciones del estándar de atención local.  
Los ejemplos de dichas etiologías incluyen: tumor intracraneal, arteritis, vasoespasmio o disección arterial o malformación arteriovenosa (AVM).
  5. Discapacidad previa al evento con un puntaje de mRS de 3 o superior.
  6. Cualquier afección que requiera anticoagulación crónica a criterio del investigador y/o los lineamientos locales.  
Nota: Los participantes con una indicación de terapia antiplaquetaria crónica después de la colocación de una válvula bioprotésica no mecánica (p. ej., reemplazo de la válvula aórtica transcáteter [TAVR]) no cumplen con este criterio de exclusión y son elegibles para participar en el estudio.
  7. Afecciones con mayor riesgo de sangrado, que incluyen:  
Sangrado clínicamente significativo en los 3 meses anteriores  
Diátesis hemorrágica conocida  
Prolongación conocida del aPTT >1.4 veces el LSN o deficiencia congénita conocida de FXI  
Hemorragia de la médula espinal  
Hemorragia retiniana
  8. Enfermedad hepática activa actual, p. ej., hepatitis aguda, cirrosis conocida, incluidos los participantes que reciben tratamiento antiviral para la hepatitis.
  9. Antecedentes de alergia farmacológica significativa [como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)].
  10. Alergias, hipersensibilidad o intolerancia conocidas a milvexian o a sus excipientes (consulte el IB de milvexian).
  11. Requiere diálisis de forma permanente.
  12. eGFR < 15 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>2</sup> en la selección.

**Terapia anterior o concomitante**

13. Uso planificado de cualquier terapia no permitida, como se indica en la Sección 6.8. Terapia concomitante, incluida la isomazida.

**Experiencias previas/simultáneas en estudios clínicos**

14. Recibió una intervención en investigación o usó un dispositivo médico invasivo en investigación dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis planificada de la



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

intervención del estudio o está inscrito actualmente en un estudio de investigación intervencionista.

#### Evaluaciones diagnósticas

15. Cualquiera de los siguientes resultados de laboratorio, según el laboratorio local, fuera de los rangos especificados a continuación antes de la aleatorización:
- ALT  $> 3 \times$  LSN
  - Recuento de plaquetas  $< 75\,000/\text{mm}^3$
  - Bilirrubina total  $\geq 1.5$  veces el LSN, a menos que se identifique un factor causal alternativo, como el síndrome de Gilbert
  - Hemoglobina  $< 8.0 \text{ g/dl}$

#### Otras exclusiones

16. Cualquier afección por la cual, según el criterio del investigador, la participación no sería lo mejor para el participante (p. ej., compromete el bienestar) o que podría impedir, limitar o confundir las evaluaciones especificadas en el protocolo o que tiene una expectativa de vida  $< 12$  meses.
17. En el momento de la selección, cualquier participante que no considere seguir el cronograma de contacto del estudio, o no permita un contacto con el participante, o con los familiares o el profesional de atención médica designados, para determinar cualquier evento del criterio de valoración y/o estado vital, hasta el final del estudio en caso de que interrumpan prematuramente la intervención del estudio o se retiren de la participación en el estudio.
18. Participantes encarcelados, incluidos los reclusos o participantes con detención obligatoria para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas.
19. Abuso actual conocido de sustancias que podría afectar el cumplimiento del estudio
20. Ser empleado del investigador o del centro del estudio, con participación directa en el estudio propuesto o en otros estudios bajo la dirección de dicho investigador o del centro del estudio, así como también familiares de los empleados del investigador.

**Nota:** Los investigadores deben asegurarse de que todos los criterios de inscripción del estudio se hayan cumplido antes de la aleatorización. Si el estado clínico de un participante cambia (incluidos los resultados de laboratorio disponibles o si se reciben registros médicos adicionales) después de la selección, pero antes de la aleatorización, de modo que el participante ya no cumple con todos los criterios de elegibilidad, entonces se lo debe excluir de la participación en el estudio. En la Sección 5.4, Fraquesos de selección, se describen las opciones para la repetición de pruebas. La documentación fuente requerida para respaldar el cumplimiento de los criterios de enrolamiento se menciona en el Apéndice 3, Consideraciones reguladoras, éticas y sobre la supervisión del estudio.

#### 5.3. Consideraciones del estilo de vida

Los posibles participantes deben tener la capacidad y voluntad de cumplir con las siguientes restricciones del estilo de vida durante el estudio, para ser elegibles para la participación:

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



INJ-7003093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

1. Consultar la Sección 6.8, Terapia concomitante, para obtener detalles sobre las terapias prohibidas y restringidas durante el estudio.
2. Acepta cumplir con todos los requisitos necesarios durante el estudio como se indica en los criterios de inclusión y exclusión.

Se debe indicar a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales que usen un método anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., de barrera), además del anticonceptivo hormonal, hasta 4 días después de la última dosis (5 vidas medias) de la intervención del estudio.

**5.4. Fracazos de selección**

**Registros de identificación, inscripción y selección de participantes**

El investigador acepta completar un registro de identificación e inscripción de los participantes para permitir la fácil identificación de cada participante durante el estudio y después del estudio. El contacto del centro del estudio del patrocinador revisará este documento para verificar que esté completo. Cuando esté disponible, el investigador puede generar registros de selección e inscripción directamente a través del IWRS.

El registro de identificación e inscripción de los participantes se tratará como confidencial, y el investigador lo archivará en el archivo del estudio. A fin de asegurar la confidencialidad de los participantes, no se realizarán copias del registro de identificación del participante. Todos los informes y las comunicaciones relacionadas con el estudio identificarán a los participantes por la identificación del participante y la edad al momento del consentimiento informado inicial. En los casos en que el participante no está aleatorizado en el estudio, se utilizará la fecha observada y la edad al momento del consentimiento informado inicial.

Las personas que no cumplan con los criterios para la participación en este estudio (fracaso en la selección) podrán volver a pasar por el proceso de selección siempre que se cumplan los requisitos de inclusión con respecto al momento del evento índice. Los participantes que repitan el proceso de selección deben recibir un número de participante nuevo.

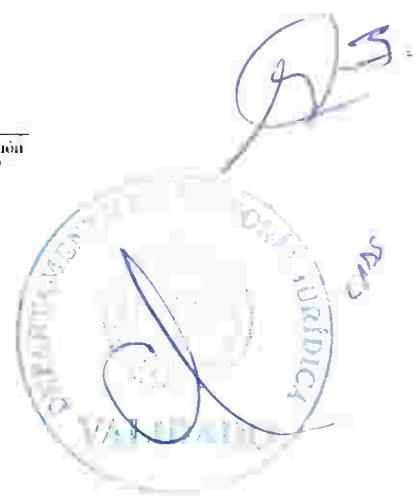
**5.5. Criterios para retrasar temporalmente la administración de la intervención del estudio**

No corresponde.

4

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA)

Estado. Aprobado. Fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Emenda 1

**Descripción de las intervenciones**

Nombre del grupo	Grupo A	Grupo B
Nombre de la intervención	Milvexian	Placebo
Tipo	Principio	Placebo equivalente
Formulación de la dosis	Comprimidos	Comprimidos
Concentración de la dosis unitaria	25 mg	25 mg
Nivel de dosis	25 mg dos veces al día	25 mg dos veces al día
Vía de administración	Oral	Oral
Uso	Experimental	Placebo
Producto medicinal en investigación (PMI)	PMI	PMI
Productos medicinales que no están en investigación/productos medicinales auxiliares (NIMP/AxMP)	No	No
Origen	Proporcionado centralmente por el patrocinador	Proporcionado centralmente por el patrocinador
Envasado y etiquetado	La intervención del estudio se proporcionará en frascos. Cada frasco se etiquetará según los requisitos del país territorio	La intervención del estudio se proporcionará en frascos. Cada frasco se etiquetará según los requisitos del país territorio
	Los envases son a prueba de niños	Los envases son a prueba de niños
Instrucciones de entrega*	Dos veces al día	Dos veces al día
Requisito de alimentación/ayuno*	N/C	N/C
Nombres o alias anteriores/actuales*	JNJ-70033093, BMS-986177	

\* Las etiquetas contendrán información para cumplir con los requisitos regulatorios correspondientes

4

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE.UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

Investigator/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
 Protocol/Protocolo: 70033093STR3001  
 Spanish/English



**6.2. Preparación/manejo/almacenamiento/recuento**

**Preparación/manejo/almacenamiento**

Toda la intervención del estudio debe almacenarse a temperaturas según la declaración de la condición de almacenamiento de la etiqueta clínica.

Consulte el manual de farmacia/manual de procedimientos y de producto en investigación del centro del estudio para obtener orientación adicional sobre la preparación, el manejo y el almacenamiento de la intervención del estudio.

**Recuento**

El investigador es responsable de asegurar que se realice un inventario y un recuento de todas las intervenciones del estudio recibidas en el centro durante todo el estudio.

La entrega de la intervención del estudio al participante y la devolución de la intervención del estudio por parte del participante (si corresponde) deben documentarse en el formulario de contabilización de la intervención. Se debe indicar a los participantes, o a sus representantes legalmente aceptables cuando corresponda, que deben devolver todos los envases originales, vacíos o con la intervención del estudio. La intervención del estudio administrada al participante se debe documentar en el formulario de recuento de la intervención. La totalidad de la intervención del estudio se almacenará y se desechará de acuerdo con las instrucciones del patrocinador. El personal del centro del estudio no debe combinar el contenido de los envases de la intervención del estudio.

La intervención del estudio debe manipularse siguiendo estrictamente el protocolo y la etiqueta del envase, y debe almacenarse en el centro del estudio en un área de acceso limitado o en un gabinete bajo llave en las condiciones ambientales adecuadas. Se documentarán la intervención del estudio sin usar o la intervención del estudio devuelta para su destrucción, en el formulario de devolución de la intervención. Si el centro del estudio es una unidad de destrucción autorizada y los suministros de la intervención del estudio se destruyen en el centro, esto también debe documentarse en el formulario de devolución de la intervención.

Los materiales potencialmente peligrosos deben desecharse de inmediato de manera segura y por lo tanto no se conservarán para los fines del recuento de la intervención.

La intervención del estudio debe entregarse bajo la supervisión del investigador o un miembro calificado del personal del centro del estudio o un farmacéutico del hospital/la clínica. La intervención del estudio se suministrará únicamente a los participantes del estudio (o a sus representantes legalmente autorizados, cuando corresponda). La intervención del estudio devuelta no debe volver a entregarse, ni siquiera al mismo participante. La intervención del estudio no debe volver a etiquetarse ni reasignarse para que la usen otros participantes. El investigador acepta no entregar la intervención del estudio ni almacenarla en ningún otro centro del estudio que no sean los centros del estudio acordados con el patrocinador. Más orientación e información para la disposición final de las intervenciones sin usar del estudio se proporciona en el Manual de referencia del estudio.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 50

Estado. Aprobado. Fecha: 2 de noviembre de 2022

4



CMS



### 6.3. Medidas para minimizar el sesgo: Aleatorización y cegamiento

#### Asignación de la intervención

##### *Procedimientos para la aleatorización y estratificación*

En este estudio, se implementará la aleatorización central. Los participantes serán asignados aleatoriamente a 1 de 2 grupos de intervención en función de un programa de aleatorización generado por computadora preparado antes del estudio por el patrocinador o bajo su supervisión. La aleatorización se equilibrará mediante el uso de bloques permutados aleatoriamente y se estratificará por tratamiento de base planificado con DAPT o SAPT que se utilizará al momento de la aleatorización y país/territorio. El IWRS asignará un código único de intervención, lo cual dictará la asignación de la intervención y el correspondiente kit de la intervención del estudio para el participante. El solicitante debe usar su propia identificación de usuario y número de identificación personal para comunicarse con el IWRS, y luego proporcionar los datos relevantes del participante para identificar al participante unívocamente.

El objetivo del estudio será aleatorizar al menos al 50 % de los participantes en un plazo de 24 horas del inicio del evento, y se puede establecer un límite de inscripción para limitar la proporción de participantes aleatorizados >24 horas después del inicio del evento.

#### Ciego

Los códigos de aleatorización no serán proporcionados al investigador. Los códigos serán mantenidos dentro del IWRS, que tiene la funcionalidad de permitir al investigador romper el ciego para un participante específico si es necesario para la seguridad del participante.

En circunstancias normales, el ciego no debe romperse hasta que todos los participantes hayan completado el estudio y se finalice la base de datos. Ante una emergencia, el investigador puede determinar la identidad de la intervención contactándose con el IWRS. Si bien la responsabilidad de la apertura del código de intervención en situaciones de emergencia depende exclusivamente del investigador, se recomienda que el investigador se comunique con el patrocinador o su persona designada si es posible para analizar la situación en particular, antes de la apertura del ciego. Podrá comunicarse por teléfono con el patrocinador o su persona designada las 24 horas del día, los 7 días de la semana. En caso de que se rompa el ciego, se debe informar al patrocinador lo antes posible. Se deben documentar la fecha y la razón de la apertura del ciego en la sección correspondiente del eCRF y en los documentos fuente. La documentación recibida del IWRS en donde se indica la ruptura del código se debe conservar con los documentos fuente del participante de manera segura.

Los participantes cuyo ciego a la asignación de la intervención se haya abierto deben regresar para las evaluaciones programadas. En general, los códigos de aleatorización se divulgarán por completo solamente si el estudio se ha completado y se cierra la base de datos clínica. Sin embargo, si se especifica un análisis provisional, los códigos de aleatorización y, si se requiere, la traducción de los códigos de aleatorización en los grupos de intervención y control se divulgarán a los individuos autorizados y solo para aquellos participantes incluidos en el análisis provisional. Los detalles sobre el análisis provisional planificado se proporcionan en la Sección 9.5.

CONFIDENTIAL: Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE, LU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 51

Estado, Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



Los datos que pueden potencialmente romper el ciego de la asignación a la intervención del estudio (es decir, las concentraciones plasmáticas de la intervención del estudio, los datos de laboratorio FDI) serán manejados con especial atención para asegurar que se mantenga la integridad del ciego y minimizar el posible sesgo. Esto puede incluir hacer provisiones especiales, como impedir que los investigadores, el equipo clínico u otras personas, según corresponda, vean los datos en cuestión hasta el momento del cierre de la base de datos y la apertura del ciego. Además, el investigador no recibirá los resultados de los parámetros de FD del laboratorio de especialidad central durante la realización del estudio.

Para mantener el ciego del estudio, el investigador no debe medir los marcadores FD (p. ej., aPTT) ni ACT a nivel local, a menos que se considere necesario para la atención clínica del participante. Si se realiza a nivel local, los resultados de estas evaluaciones de laboratorio no deben utilizarse para determinar la asignación al grupo.

#### 6.4. Cumplimiento de la intervención del estudio

El personal del centro del estudio mantendrá un registro de toda la intervención del estudio administrada. Se realizará un inventario de los suministros de intervención del estudio para cada participante y se realizará el correspondiente recuento.

Cuando los participantes reciban la dosis en el centro, recibirán la intervención del estudio directamente del investigador o la persona designada, bajo supervisión médica. La fecha y hora de cada dosis administrada en el hospital o en la clínica se registrarán en los documentos fuente y se registrarán en el CRF.

Cuando la intervención del estudio sea autoadministrada por los participantes, p. ej., entre las hospitalizaciones, se registrará la cantidad de intervención del estudio entregada y se comparará con la cantidad devuelta.

Los participantes recibirán instrucciones sobre el cumplimiento con la administración de la intervención del estudio en la visita de aleatorización. Durante el transcurso del estudio, el investigador o el personal designado del centro del estudio serán responsables de dar instrucciones adicionales con el fin de repetir las explicaciones a los participantes que no cumplan con la administración de la intervención del estudio.

#### 6.5. Modificación de dosis

No corresponde.

#### 6.6. Acceso continuado a la intervención del estudio después del final del estudio

Se indicará a los participantes que no se les dará la intervención del estudio después de completar/interrumpir la intervención del estudio y que deberán regresar a su médico de atención primaria para determinar el estándar de atención médica.

Siempre prevalecerán las regulaciones locales de acceso continuo. Los planes para el acceso continuo de milvexian indicados en este protocolo pueden cambiar si durante el estudio o programa surge nueva información sobre el perfil de beneficio-riesgo de milvexian.



### 6.7. Tratamiento de sobredosis

Para este estudio, cualquier dosis de la intervención del estudio ingerida en un momento que sea mayor que la dosis diaria total recetada se considerará una sobredosis. El patrocinador no recomienda intervenciones específicas para una sobredosis. Si se produce una sobredosis de milvexian, el tratamiento debe consistir en atención general de soporte si es necesario. No se conoce ningún antídoto para sobredosis de milvexian y no se han realizado estudios para evaluar los métodos de reversión de los efectos de absorción de milvexian; sin embargo, en teoría, el carbón activado puede reducir la absorción de milvexian si se administra de forma temprana después de la administración de milvexian.

En el caso de sobredosis, el investigador o el médico tratante debe:

- Comunicarse con el Monitor médico de inmediato.
- Evaluar al participante para determinar, en consulta con el monitor médico, si se debe interrumpir la intervención del estudio.
- En ausencia de hemorragias o inquietudes de seguridad, no es necesario abrir el ciego del participante.
- Monitorear atentamente al participante para detectar eventos adversos/eventos adversos serios y eventos hemorrágicos (consulte la Sección 8.2.1, Eventos hemorrágicos).
- Documentar en el CRF la cantidad de dosis excedente (cantidad de comprimidos), la naturaleza (accidental, intencional), así como cualquier EA/EAS asociado y la duración de la sobredosis.

### 6.8. Terapia concomitante

Solo las terapias seleccionadas de interés administradas durante los 7 días previos a la aleatorización (p. ej., anticoagulantes, antiplaquetarios, terapias trombolíticas, agentes lipolipemiantes, antihipertensivos, agentes hipoglucemiantes, AINE) deben registrarse como terapias previas al estudio. Antes de la aleatorización, se registrarán el tipo y la dosis de la terapia antiplaquetaria (SAPT frente a DAPT), las dosis de carga, dosis de mantenimiento y la duración prevista de la SAPT o DAPT.

Se permite la trombólisis y/o la trombectomía mecánica con o sin stent para el evento índice si la aleatorización se realiza al menos 24 horas después del fin del tratamiento (pero no más de 48 horas después del inicio del evento) y siempre que las neuroimágenes posteriores al tratamiento excluyan el sangrado cerebral y la IIN posterior a la terapia trombolítica posterior a la trombectomía  $\leq 1.5$  y el aPTT  $\leq 1.4$  veces el LSN antes de la aleatorización del estudio (consulte los criterios de inclusión y exclusión para obtener más detalles).

Los medicamentos concomitantes (de venta con receta, de venta libre o a base de hierbas) que se administren durante el estudio se deben registrar en el eCRF junto con el motivo por el que se recetó el medicamento.

Los AINE (excepto el AAS) se pueden usar de forma concomitante y temporal, pero se deben evitar para uso crónico (más de 4 semanas de terapia consecutiva). Se debe monitorear el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos conocidos, de acuerdo con la etiqueta del fármaco respectivo.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 53

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**7. DISCONTINUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO Y DISCONTINUACIÓN/RETIRO DEL PARTICIPANTE**

**7.1. Discontinuación de la intervención del estudio**

Se debe discontinuar la intervención del estudio de un participante si ocurre lo siguiente:

- El participante solicita interrumpir la intervención del estudio.
- El investigador considera que, por motivos de seguridad o motivos de tolerabilidad (p. ej., EA), lo mejor para el participante es discontinuar la intervención del estudio.
- La participante queda embarazada (consulte la Sección 8.3.5 y el Apéndice 5, Guía sobre anticonceptivos y barreras).
- El participante experimenta una hemorragia intracraneal.
- El participante requiere diálisis crónica
- El participante experimenta una lesión hepática inducida por el fármaco que cumple con los criterios para la interrupción (consulte la Sección 7.1.1, Criterios de interrupción por bioquímica hepática).

Si un participante interrumpe la intervención del estudio por cualquier motivo antes de la GTED, la visita de EOT debe tener lugar dentro de los 30 días posteriores a la última dosis. Continuarán con las visitas regulares posteriores al tratamiento según el cronograma de visitas original del participante en función del día de la aleatorización hasta el momento de la GTED. Si la visita de EOT es antes de la GTED, la visita de EOS tendrá lugar para estos participantes al menos 16 días después de la visita de EOT y dentro de los 30 días posteriores a la GTED.

La intervención del estudio asignada al participante que interrumpió la intervención del estudio no puede asignarse a otro participante.

**7.1.1. Criterios de interrupción por bioquímica hepática**

Cualquier participante con una ALT o AST  $\geq 3$  veces el LSN debe volver a realizarse el análisis dentro de las 72 horas, si es posible. Esta repetición de pruebas y cualquier prueba posterior basada en valores elevados debe incluir la medición de ALT, AST, ALP, bilirrubina total y directa. Se debe usar el laboratorio central siempre que sea posible. El médico tratante puede continuar la intervención del estudio durante este tiempo si no se cumplen los requisitos para la interrupción de la intervención del estudio Y el participante puede realizarse análisis de laboratorio semanalmente cuando sea necesario. Si los valores permanecen elevados, consulte las reglas de interrupción a continuación. Una vez que la ALT y/o AST son  $\leq 3$  x LSN, el análisis debe continuar cada 2 semanas hasta que los valores de ALT y/o AST sean inferiores al LSN o al valor inicial del participante (si al inicio fue elevado). Si los valores elevados de ALT y/o AST entre el LSN y 3 x LSN persisten durante más de 2 meses, la frecuencia de las pruebas puede reducirse a mensual. En general, antes de la interrupción del monitoreo hepático intensificado, los valores de ALT y/o AST deben estar por debajo del LSN o en los valores iniciales del participante en al menos 2 ocasiones consecutivas. El monitoreo hepático debe realizarse como se indicó anteriormente para todos los participantes, incluso si se interrumpe la intervención del estudio.

↑

*[Handwritten signature]*



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Emenda 1

Se requiere que el investigador interrumpa la intervención del estudio por pruebas hepáticas anormales, cuando un participante cumple con una de las condiciones descritas a continuación o en presencia de bioquímica hepática anormal que no cumple con las reglas de interrupción especificadas en el protocolo, si el investigador considera que es lo mejor para el participante.

**Las pruebas de función hepática anormales que requieren la interrupción inmediata de la intervención del estudio y la notificación al patrocinador dentro de las 24 horas incluyen las siguientes:**

- ALT o AST  $\geq 3$  x LSN con manifestación clínica de lesión hepática: por ejemplo, ictericia, fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho del abdomen, fiebre, erupción o eosinofilia ( $\geq 5\%$ ).
- ALT o AST  $\geq 3$  x LSN con bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  x LSN (o al menos una duplicación de la bilirrubina directa en síndrome de Gilbert conocido).
- ALT o AST  $\geq 8$  x LSN en cualquier momento (excepto si la AST está asociada con una lesión en un órgano que no sea el hígado, como en un IM).
- ALT o AST  $\geq 5$  x LSN y  $\leq 8$  x LSN durante un periodo de 2 semanas. Si los valores de laboratorio no se pueden monitorear semanalmente durante 2 semanas, se debe interrumpir la intervención del estudio después de la elevación inicial.
- ALT o AST  $\geq 3$  x LSN y  $\leq 5$  x LSN durante un periodo de 4 semanas. Si los valores de laboratorio no se pueden monitorear semanalmente durante 4 semanas, se debe interrumpir la intervención del estudio después de la elevación inicial.

Se debe hacer todo lo posible por excluir todas las causas de aumentos en las LFT no relacionadas con el fármaco.

El aumento de AST/ALT agudo aislado debido a otros daños en órganos, como en IM agudo sin lesión hepática, no requiere necesariamente seguir este cronograma de repetición de pruebas o la interrupción de la intervención del estudio.

Si las LFT se normalizan con la repetición de las pruebas y hay preguntas sobre si se debe interrumpir la intervención del estudio, comuníquese con el monitor médico.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

56

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JN1-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 (anexo 1)

**Pautas para la elevación de las pruebas de función hepática y la intervención del estudio**

Pautas para la elevación de las pruebas de función hepática y la intervención del estudio

- Al menos, el evento de LFT elevadas debe ser un plazo de 48 horas
- La aparición de ALT o AST elevadas como EAS se cuenta como un evento
- Realizar la evaluación de LFT a través de un laboratorio
- Para ALT o AST elevadas, hasta 3 veces el ULN, el personal del estudio puede continuar y seguir las pruebas de LFT por separado
- Para ALT o AST elevadas > 3 veces el ULN, consulte a un médico



Registrar en el eCRF según las pautas para completar el eCRF:

- la aparición o el empeoramiento de los síntomas clínicos de lesión hepática o hipersensibilidad
- los medicamentos concomitantes recetados y de venta libre, remedios a base de hierbas y drogas recreativas
- consumo de alcohol

Para todos los participantes que interrumpan la intervención del estudio por LFT elevadas, se recomienda enfáticamente lo siguiente:

1. Examen físico, historia clínica enfocada en el hígado y, si se justifica, ecografía hepática
2. Lo siguiente, utilizando el kit de pruebas hepáticas del laboratorio central.
  - prueba de hepatitis viral para A (IgM del VHA), B (AgHBs, IgM anti-HBc, anti-HBs, ADN del VHB), C (anti-VHC, ARN del VHC), D (IgG e IgM anti-VHD, ARN del VHD) y E (IgM del VHE, ARN del VHE). La muestra retenida al inicio también se analizará en el laboratorio central.
  - Anticuerpo IgM del CMV
  - Anticuerpo IgM contra el antígeno de cápside viral de Epstein-Barr (o si no está disponible, el anticuerpo heterófilo o prueba monospot)
  - Enzimas cardíacas, p. ej., troponina I o T
  - Bilirrubina fraccionada
  - Hemograma completo con diferencial

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado, Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



- Prueba del SARS-CoV-2 para detección de antígenos o anticuerpos

Si no se puede usar un análisis de laboratorio central, es aceptable realizar el análisis en un laboratorio local y los resultados se deben ingresar en el eCRF.

En el caso de los participantes con manifestaciones clínicas de lesión hepática o ALT o AST combinadas concurrentes  $\geq 3$  x LSN y bilirrubina total  $\geq 2$  x LSN, se recomiendan enfáticamente las evaluaciones adicionales:

- Se recomienda una consulta con un gastroenterólogo o preferentemente un hepatólogo
- ANA
- Anticuerpo anti-células del músculo liso
- Anticuerpos antimicrosomales de hígado/riñón tipo I
- IgG total cuantitativa o gammaglobulinas
- Aducto de acetaminofeno sérico, si está disponible, para evaluar la potencial contribución del acetaminofeno a la lesión hepática en participantes que definitiva o probablemente usaron acetaminofeno en la semana precedente
- Imágenes del hígado (ecografía, resonancia magnética, o tomografía computada) para evaluar la enfermedad hepática; se debe completar el eCRF de acuerdo a las pautas para completarlo
- La biopsia hepática puede analizarse con un especialista local si está disponible, por ejemplo:
  - En pacientes donde la serología señala la posibilidad de hepatitis autoinmunitaria
  - En pacientes con presunta progresión de DILI o fracaso en la resolución al retirar la intervención del estudio
  - En pacientes con presentación atípica aguda o crónica: trastornos vasculares hepáticos, fibrosis de hepatitis crónica, esteatosis microvesicular
  - Si se realizó una biopsia hepática, se debe completar el eCRF de acuerdo a las pautas para completarlo

Todos los eventos de ALT o AST  $\geq 3$  x LSN y bilirrubina total  $\geq 2$  x LSN (o al menos una duplicación de la bilirrubina directa para el síndrome de Gilbert conocido) pueden indicar lesión hepática grave (posible "Ley de Hy") y deben informarse al patrocinador de manera acelerada y como EAS, incluso antes de que se hayan excluido todas las otras posibles causas de lesión hepática.

#### 7.1.2. Interrupción temporal

La intervención del estudio debe interrumpirse temporalmente si el participante:

- Desarrolla una afección médica que pueda requerir el uso de terapia anticoagulante, trombotilaxis, fibrinólisis o implica un mayor riesgo de sangrado.
- Se somete a intervención coronaria percutánea, injerto de derivación arterial coronaria, procedimientos cerebrovasculares, cualquier otro procedimiento intervencionista, que pueda requerir el uso de terapia anticoagulante, trombotilaxis o que presente un mayor riesgo de sangrado. Para la interrupción temporal de la intervención del estudio por una cirugía o procedimiento urgente o programado, se sugiere que los investigadores sigan las medidas descritas en la Tabla 4 a continuación.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



- Experimenta un evento hemorrágico importante significativo que no sea sangrado intracranial (consulte la Sección 8.2.1.1. Enfoque para los participantes con un evento hemorrágico). Para eventos hemorrágicos menos intensos, se permite el criterio del investigador. Si es posible, se puede reanudar la intervención del estudio cuando el evento hemorrágico se haya resuelto y la causa se haya identificado y corregido.
- Si el participante requiere una punción lumbar, se debe interrumpir la intervención del estudio.
- Milvexian no es dializable. Si el participante requiere diálisis, la intervención del estudio puede interrumpirse de forma temporal o permanente, e iniciar heparina según el tratamiento estándar. Si el participante requiere diálisis crónica, la intervención del estudio debe interrumpirse permanentemente (consulte la Sección 7.1, Interrupción de la intervención del estudio).
- Desarrolla un recuento de plaquetas inferior a 50 000/µl.
- Desarrolla un nivel de concentración de hemoglobina inferior a 8 g/dl.
- Tiene un evento adverso o alteración de los valores de laboratorio que el investigador considera que está posiblemente relacionado con la administración de la intervención del estudio o exacerbado por esta.
- Requiere una terapia prohibida en forma temporal (consulte la Sección 6.8, Terapia concomitante).
- Tiene síntomas de una reacción alérgica cutánea grave o severa

***Interrupción temporal de la intervención del estudio para permitir cirugías o procedimientos urgentes o electivos***

En los casos en que se interrumpa la intervención del estudio para permitir cirugías o procedimientos urgentes o programados, se deben considerar las medidas de rutina descritas en la Tabla 4. Considerar los tiempos de retención o las demoras en la tabla como valores mínimos basados en la intervención del estudio; la terapia antiplaquetaria concomitante u otra terapia puede imponer tiempos de retención o demoras más prolongados.





JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Lamienda 1

**Tabla 4: Medidas tomadas cuando se interrumpe la intervención del estudio para permitir cirugías o procedimientos urgentes o electivos**

	Cirugía o procedimiento con mayor riesgo de sangrado	Cirugía o procedimiento con bajo riesgo de sangrado
<b>Cirugía o procedimiento urgente</b>		
<b>Antes del procedimiento</b>	La cirugía o el procedimiento urgente pueden realizarse sin demora. Se puede considerar el uso profiláctico de heparina intravenosa para reducir el sangrado.	
<b>Cirugía o procedimiento electivo</b>		
<b>Antes del procedimiento</b>	Ejemplar o suspender la intervención del estudio 2 días (48 horas) antes de la cirugía o el procedimiento.	Interrumpir o suspender la intervención del estudio 1 día (24 horas) antes de la cirugía o el procedimiento.*
<b>Cirugía o procedimiento urgente o electivo</b>		
<b>Después del procedimiento</b>	La intervención del estudio se puede reanudar al menos 2 días (48 horas) después de la cirugía o el procedimiento cuando se abaje la hemostasia.	La intervención del estudio se puede reanudar al menos 1 día (24 horas) después de la cirugía o el procedimiento cuando se abaje la hemostasia.*
La trombolisis previa al procedimiento y posterior al procedimiento puede administrarse de acuerdo con el estándar de atención y las pautas locales, independientemente de la última dosis de la intervención del estudio. La intervención del estudio no debe administrarse en forma simultánea con anticoagulación oral o parenteral.		
<p><i>Nota:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se requiere la apertura del ciego antes de la cirugía o el procedimiento.</li> <li>• Administrar el procedimiento que requiera anticoagulación según las pautas locales y del estándar de atención, independientemente del momento de la última dosis de la intervención del estudio.</li> <li>• El manejo del tratamiento con aspirina y/o inhibidores de P2Y<sub>12</sub> debe realizarse de acuerdo con el estándar de atención y las pautas locales.</li> <li>• Recientemente, se ha demostrado que el ácido tranexámico reduce el sangrado para la cirugía no cardíaca (Devreux, 2022) y puede ser útil para limitar el sangrado perioperatorio durante el injerto de derivación arterial coronaria (CABG). Se puede considerar el ácido tranexámico profiláctico o cuando la cirugía o el procedimiento implican un lecho vascular con alta actividad fibrinolítica (p. ej., cavidad bucal oral o tracto peritoneal).</li> <li>• La presencia de milvexian puede aumentar el tiempo de coagulación activado (TCA) a un nivel mayor que el esperado para la administración de anticoagulantes estándar; sin embargo, se documenta la normalización clínica del ACT preoperado.</li> <li>• La reversión de los efectos anticoagulantes de la heparina con protamina durante el CABG u otros procedimientos debe seguir las pautas estándar.</li> </ul> <p>*Es posible que algunas cirugías o procedimientos de riesgo hemorrágico muy bajo no requieran la interrupción de la intervención del estudio (p. ej., biopsia de piel, implante de marcapasos) según las pautas locales y el criterio del investigador.</p>		

**Nota:**

- Si un participante pudiera beneficiarse de la trombolisis o la trombectomía mecánica, no es necesario retrasar el tratamiento a pesar de la última dosis de la intervención del estudio. Considere las pautas y el estándar de atención local.

Para procedimientos urgentes, si el tiempo lo permite, comuníquese con el monitor médico para analizar cualquier necesidad percibida de apertura del ciego del tratamiento antes del procedimiento.

**7.2. Interrupción/retiro del estudio de los participantes**

**Retiro del estudio de los participantes**

Para retirarse del estudio, un participante debe revocar su consentimiento para participar en el estudio. Otros escenarios, incluidos, entre otros, la reducción del seguimiento, el seguimiento modificado, la interrupción del seguimiento adicional y la muerte, no constituyen la revocación del consentimiento para el estudio.

**Retiro del consentimiento**

Este estudio se esfuerza por que ningún participante revoque su consentimiento, de acuerdo con las mejores prácticas (Rodríguez, 2015). Un participante siempre tiene derecho a revocar el consentimiento para cualquier procedimiento o visita en particular, pero siempre se debe instar al participante a permanecer en el estudio de la mejor manera posible. En el caso de que, a pesar de los mejores esfuerzos durante un análisis entre el investigador y el participante, un participante

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE.UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 60

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



insista en revocar su consentimiento, p. ej., rechace cualquier forma de contacto/recopilación de datos del estudio como se describe en las preguntas escalonadas en el siguiente párrafo, el personal debe documentar el motivo del retiro en el eCRF y debe obtener el la comunicación del retiro por escrito del participante en un documento fuente que también especifique ese motivo. La documentación del retiro del consentimiento en el eCRF para este estudio debe tener lugar después de que el investigador y el representante del patrocinador correspondiente hayan analizado el tema. En caso de retiro del consentimiento, se hará todo lo posible para obtener el estado vital de los participantes hasta la GTED, según lo permitan las reglamentaciones locales.

#### Retiro de las actividades del estudio

Al firmar el consentimiento, los participantes aceptan que se los contacte para obtener información de seguimiento en el caso de que decidan interrumpir todas las actividades del estudio, p. ej., las visitas personales o en el centro. Si un participante se retira de las actividades del estudio antes de la fecha de la GTED y no está dispuesto o no puede tener contacto de seguimiento, el centro del estudio debe recopilar la mayor cantidad de información posible de la visita de seguimiento en el momento de dicho retiro, ya sea del participante o del representante del participante o del profesional de atención médica, por teléfono, correo electrónico o registros médicos electrónicos (EHR), centrándose en el estado de salud y la información relacionada con los eventos de los criterios de valoración. El estado de salud del participante se obtendrá a través de fuentes de información aplicables de acuerdo con las pautas locales y según lo permitan las reglamentaciones locales. Se continuará permitiendo la recopilación pasiva de datos del EHR, a menos que el participante retire específicamente el consentimiento para el uso de estos datos del EHR.

En el caso de los participantes que no revocan el consentimiento e insistan en interrumpir el seguimiento adicional según se especifica en el protocolo, el personal del centro tiene permiso para comunicarse con ellos a fin de evaluar el estado de salud, en función del acuerdo del participante en el documento de consentimiento. En cada caso, el personal del centro primero debe intentar alentar al participante a que continúe con las visitas programadas; si no lo hace, se debe seguir un enfoque escalonado para solicitar información:

- ¿Aceptará el participante continuar con la intervención del estudio si esta es enviada a su hogar?
- De lo contrario, ¿aceptará el participante todas las visitas de seguimiento de manera virtual o por teléfono, correo electrónico, carta, fax, redes sociales u otros medios?
- De lo contrario, ¿aceptará el participante realizar visitas de seguimiento menos frecuentes por cualquiera de esos medios?
- Por separado, ¿aceptará el participante una sola visita en persona después de la GTED?
- De lo contrario, ¿aceptará el participante una única visita de seguimiento final por medios virtuales u otros medios después de la GTED?
- Si el participante se niega a cualquiera de los contactos directos anteriores, ¿permitirá el participante al centro obtener el seguimiento especificado a través del médico del participante (generalista o especialista) o a través de sus representantes, o mediante el acceso a los registros médicos disponibles?

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en I.E. U.U según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**Retiro de la intervención del estudio**

Los participantes que deseen interrumpir la intervención del estudio y no han revocado su consentimiento para todas las actividades del estudio. El investigador debe hacer todo lo posible para alentar al participante a que continúe con las visitas programadas, incluso si el participante decide negarse a recibir la intervención del estudio.

**7.3. Pacientes perdidos para el seguimiento**

Para reducir la probabilidad de que se considere a un participante perdido para el seguimiento, antes de la aleatorización se intentará obtener información de contacto de cada participante, p. ej., números de teléfono móvil, de su casa, su trabajo y las direcciones de correo electrónico del participante y también de los familiares que correspondan. La información de contacto debe confirmarse al menos cada 3 a 6 meses en las visitas del estudio.

Se considerará que un participante está perdido para el seguimiento solo después de que se hayan agotado todos los medios de contacto posteriores y se consideren inútiles todos los esfuerzos razonables realizados por el personal del centro del estudio para comunicarse con el participante. La posible pérdida para el seguimiento no debe considerarse como retiro del consentimiento. Se deben adoptar las siguientes medidas si un participante no regresa al centro del estudio para una visita requerida del estudio:

- El personal del centro del estudio debe procurar ponerse en contacto con el participante para reprogramar la visita omitida lo antes posible y asesorar al participante sobre la importancia de mantener el cronograma de visitas asignado.
- Un participante no será formalmente clasificado como perdido para el seguimiento hasta que el estudio haya finalizado. Se espera que los investigadores o las personas designadas continúen con los esfuerzos para encontrar a los posibles participantes perdidos para el seguimiento hasta el cierre de la base de datos del estudio. También podrán usarse agencias de localización según lo permitan las regulaciones locales. Se deben documentar todos los intentos de comunicación en los registros médicos del participante.
- El personal del centro, o un tercero independiente, intentará recopilar los registros médicos del participante para determinar los posibles eventos resultantes y el estado vital del participante dentro de los límites legales y éticos para todos los participantes aleatorizados, incluidos aquellos que no recibieron la intervención del estudio. Se pueden usar fuentes públicas para buscar información sobre el estado vital. Si el estado vital se determina como fallecido, esto se documentará y el sujeto no se considerará perdido para el seguimiento. El personal del patrocinador debe intentar identificar cualquier posible evento de eficacia o seguridad que pueda haber ocurrido desde el último contacto del estudio y la fecha de la muerte, y registrarlo en el eCRF hasta el EOS. El personal del patrocinador puede considerar el uso de las agencias de búsqueda para determinar el estado de un participante cuando lo permita la ley local.
- Un participante cuyo estado vital se pueda confirmar después de la GTED no se considerará perdido para el seguimiento.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 62

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvevian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Versión 1

muestras

**Visitas de atención médica domiciliaria y telesalud**

Las visitas de telesalud y atención médica domiciliaria pueden ser implementadas por el patrocinador o con su aprobación y según el criterio clínico del investigador, cuando sea factible y lo permita la política local.

Los participantes para quienes no hay una inquietud de seguridad pueden realizar visitas de atención médica domiciliaria y telesalud (realizadas por teléfono o videoconferencia).

**Obtención y manipulación de las muestras**

Las fechas y horas reales de obtención de muestras deben registrarse en el CRF y en el formulario de solicitud de laboratorio. Si las muestras de sangre se extraen a través de una cánula permanente, se extraerá una cantidad adecuada (1 ml) de líquido serosanguíneo ligeramente mayor al volumen de espacio muerto de la llave desde la cánula y se desechará antes de que se obtenga cada muestra de sangre. Después de la extracción de sangre, la cánula se purgará con cloruro de sodio al 0,9%, USP (o equivalente), y se cargará con un volumen igual al volumen de espacio muerto del cierre. Si se utiliza un obturador, no se espera la pérdida de sangre debido a desecho.

Consulte el SoA para conocer los momentos y la frecuencia de todas las obtenciones de muestras.

En el Manual de laboratorio que se proporcionará, se incluyen instrucciones para la obtención, el manejo, el almacenamiento y el envío de muestras. La obtención, el manejo, el almacenamiento y el envío de las muestras debe realizarse según lo especificado, y cuando corresponda, las condiciones controladas de temperatura según se indica en el Manual de laboratorio.

**Materiales específicos del estudio**

El investigador recibirá los siguientes suministros y manuales de referencia del estudio (incluidos, entre otros):

- IB
- Manual de farmacia manual de procedimientos y del producto en investigación del centro del estudio
- Manual de laboratorio
- Manual de eventos clínicos
- Cuestionarios de PRO y pautas para completar los PRO.
- Manual de evaluación electrónica de resultados clínicos (eCOA)
- Manual de IWRS
- Pautas para completar el Formulario electrónico de informe del caso (eCRF)
- FCI de muestra

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



### 8.1. Evaluaciones de eficacia

Evaluaciones de eventos de eficacia primaria: se recopilarán los eventos de accidente cerebrovascular isquémico, que pueden ocurrir desde el momento de la aleatorización hasta el contacto de fin del estudio (EOS). Los eventos hasta la GTED que hayan sido adjudicados por el CEC se utilizarán para evaluar el criterio de valoración de eficacia primario. La evaluación de accidente cerebrovascular se realizará mediante la historia clínica, el examen clínico y los diagnósticos por imágenes. Los accidentes cerebrovasculares de tipo indeterminado (es decir, accidentes cerebrovasculares que no cumplen con las definiciones de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico debido a la falta de pruebas de diagnóstico por imágenes o patológicas) se incluirán en la evaluación del criterio de valoración de eficacia primario. Los detalles sobre la adjudicación de eventos de criterios de valoración se proporcionan en el estatuto del CEC.

Evaluaciones de eventos de eficacia secundarios: Además del accidente cerebrovascular isquémico, el CEC recopilará y adjudicará los siguientes eventos y evaluaciones que corresponden a los criterios de valoración secundarios o componentes de los criterios de valoración secundarios, para evaluar los resultados de eficacia secundarios.

- MCV (incluida la causa de muerte indeterminada)
- IM
- Amputación importante de causa vascular (no traumática) de una extremidad
- Isquemia aguda de una extremidad
- EP o TVP sintomática

Además, también se recopilarán y revisarán los eventos sugestivos de criterios de valoración del estudio (p. ej., AIT, dolor torácico isquémico).

Evaluaciones de eventos de eficacia terciarios/exploratorios: Los componentes recopilados para los criterios de valoración secundarios también se utilizarán solos y en combinación para evaluar los criterios de valoración de eficacia exploratorios. Además, se recopilarán las siguientes evaluaciones para determinar los criterios de valoración de eficacia exploratorios.

- Accidentes cerebrovasculares (isquémico, hemorrágico e indeterminado)
- AIT
- Mortalidad por cualquier causa:
  - MCV
  - Muerte por causa no CV
  - Causa de muerte indeterminada
- Puntajes de NIHSS y mRS para eventos de accidente cerebrovascular
  - Se pueden utilizar versiones de la NIHSS completa en el idioma local de conformidad con el estándar de atención local (consulte el Apéndice 10.7.1). Se debe usar la mRS simplificada de conformidad con el Apéndice 10.7.3.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



INJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

- Utilización de recursos médicos (p. ej., hospitalización, incluidas LOS y cirugías/procedimientos vasculares).
- Instrumentos PRO: EQ-5D-5L y PROMIS-29
  - Los instrumentos PRO se proporcionarán en el idioma local de conformidad con las pautas locales.
  - Los instrumentos PRO estarán disponibles para las autoridades regulatorias y para las presentaciones ante la IRB/el IEC, y se proporcionarán por separado en un manual complementario con los instrumentos que se presentarán con el protocolo.
  - Los datos de PRO y EA no se reconciliarán entre sí.

#### Resultados informados por el paciente (PRO)

La HRQoL puede verse significativamente afectada en los pacientes después de un accidente cerebrovascular, y las cargas físicas, emocionales y sociales en los pacientes con accidente cerebrovascular pueden afectar su HRQoL general. Para evaluar los impactos funcionales y la HRQoL general, en este estudio se incluirá el uso de instrumentos PRO adaptados al propósito. Estos conceptos de interés se consideran relevantes para los pacientes y los médicos, así como para otras partes interesadas cuando se evalúa el uso de tratamientos antitrombóticos. El tratamiento con milvexian puede producir mejoras en los efectos funcionales y la HRQoL general en comparación con el placebo debido al efecto del tratamiento en la eficacia y la seguridad en esta población del estudio.

#### Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente - 29 (PROMIS-29)

El instrumento de perfil PROMIS-29 es una recopilación de 29 puntos extraídos de los 7 dominios primarios del PROMIS® (depresión, ansiedad, función física, interferencia del dolor, fatiga, alteración del sueño y satisfacción con la participación en roles sociales). Cada ítem tiene una escala de respuesta de Likert de 5 puntos, excepto el ítem de interferencia del dolor que usa una escala de calificación numérica que oscila entre 0: "Sin dolor" y 10: "El peor dolor imaginable". Los puntos se responden en referencia a los últimos 7 días. Se demora menos de 1 minuto en completar el PROMIS-29. El instrumento se utilizará para evaluar los impactos funcionales informados por el paciente asociados con el uso de terapia antitrombótica y para explorar los efectos del tratamiento informados por el paciente en la HRQoL general.

#### Sistema descriptivo EuroQol de 5 dimensiones (EQ-5D-5L)

El sistema descriptivo EQ-5D-5L es una medición estandarizada del estado de salud. Proporciona un perfil descriptivo simple y un único valor índice para el estado de salud que se puede usar en la evaluación clínica y económica de salud. El periodo de evocación para todos los elementos es "Hoy". El EQ-5D-5L consiste en el sistema descriptivo de EQ-5D y la escala visual analógica EQ. El sistema descriptivo de EQ-5D comprende las siguientes 5 dimensiones: movilidad, cuidados personales, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. El EQ-5D-5L utiliza una escala de respuesta de Likert de 5 puntos que oscila entre "Sin problemas" y "Problemas extremos". Los estados de salud del EQ-5D, definidos por el sistema descriptivo del EQ-5D, se pueden convertir en un único valor índice que usa conjuntos de valores específicos en el país/territorio. El valor índice facilita el cálculo de los años de vida ajustados por calidad (QALY) que se usan para informar sobre evaluaciones económicas de las intervenciones de atención de salud. El EQ-5D también incluye una escala visual analógica con

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE, CU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

(6)



criterios de valoración que se denominan "mejor estado de salud imaginable" y "peor estado de salud imaginable", que se encuentran en los extremos 100 y 0, respectivamente. Se les pide a los participantes que indiquen cómo califican su propia salud indicando el punto en la escala visual analógica del EQ que mejor represente su propia salud ese día. El EQ-5D-5L generalmente se puede completar en 2-3 minutos. Este instrumento se utilizará para explorar los efectos del tratamiento informados por el paciente en el estado de salud general.

#### **Frecuencia de evaluación de PRO**

A todos los participantes se les administrarán los PRO como se detalla en el SoA.

### **8.2. Evaluaciones de seguridad**

Los detalles sobre el Comité Independiente de Monitoreo de Datos se proporcionan en la Estructura de los Comités en el Apéndice 3 Consideraciones regulatorias, éticas y de supervisión del estudio.

El investigador informará y hará un seguimiento de los eventos adversos según se especifica en la Sección 8.2.5, Eventos adversos, Eventos adversos serios y otros informes de seguridad, y en el Apéndice 4, Eventos adversos, Eventos adversos serios, Quejas sobre la calidad del producto y otros informes de seguridad: Definiciones y procedimientos de registro, evaluación, seguimiento y presentación de informes.

Cualquier cambio clínicamente relevante que ocurra durante el estudio debe registrarse en la sección Eventos adversos del CRF.

Cualquier anomalía clínicamente significativa que persista al final del estudio/retiro anticipado recibirá seguimiento de parte del investigador hasta su resolución o hasta que se alcance una afección clínicamente estable.

El estudio incluirá las siguientes evaluaciones de seguridad y tolerabilidad, de acuerdo con los puntos cronológicos proporcionados en el SoA.

#### **8.2.1. Eventos hemorrágicos**

Los eventos hemorrágicos se adjudicarán siguiendo un proceso descrito en un manual separado. Los detalles de las definiciones de eventos hemorrágicos se proporcionan en el Manual de eventos clínicos.

Las principales evaluaciones de eventos de seguridad incluyen:

- Eventos hemorrágicos según las categorías de sangrado de BARC 3c y 5 (es decir, sangrado grave)
- Eventos hemorrágicos según las categorías de sangrado de BARC 2 (es decir, sangrado leve), 3a, 3b (es decir, sangrado moderado), 3c y 5 (es decir, sangrado grave)
- Eventos hemorrágicos de acuerdo con la clasificación de ISTH mayor y CRNM
- Eventos hemorrágicos según la clasificación GUSTO de hemorragia grave o potencialmente mortal y moderada
- Eventos hemorrágicos de acuerdo con la clasificación de mayor y menor de TIMI no relacionados con CABG

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE, UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 67

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



Se utilizará un eCRF estructurado para informar eventos hemorrágicos, incluidos los signos de hemorragia evidentes y susceptibles de procesamiento. Los eventos hemorrágicos que no sean susceptibles de procesamiento, es decir, que no hagan que el participante requiera intervención médica, no causen la hospitalización o un mayor nivel de atención, o la evaluación por parte de un profesional de atención médica (es decir, eventos de sangrado tipo 1 de BARC) se recopilarán, pero no se adjudicarán ya que estos eventos hemorrágicos no se consideran clínicamente significativos.

### 8.2.1.1. Enfoque para los participantes con un evento hemorrágico

Si un participante tiene un evento hemorrágico durante el estudio, se deben considerar las siguientes medidas:

- Milvexian tiene una media de vida media plasmática de aproximadamente 13 a 16 horas y el efecto anticoagulante se disipa en 48 a 72 horas. Suspender las dosis programadas o interrumpir temporalmente la intervención del estudio puede controlar el sangrado. Según la gravedad y la ubicación del sangrado, la intervención del estudio puede interrumpirse temporal o permanentemente a criterio del investigador y documentarse en el eCRF.
- Abordar la fuente del evento hemorrágico. Considerar las intervenciones terapéuticas habituales para el sangrado, que incluyen reposición de líquidos, apoyo hemodinámico, transfusión de sangre y/o plaquetas, compresión local, cauterización, aplicación hemostática o inyección en el lugar del sangrado si es accesible, reparación quirúrgica, etc.
- Considerar otras causas que puedan contribuir a la gravedad del evento hemorrágico (es decir, descartar la coagulopatía por consumo, la "coagulación intravascular diseminada", la trombocitopenia y otras coagulopatías, la disfunción renal y/o hepática, los medicamentos concomitantes como un agente antiplaquetario [AAS, inhibidor de P2Y12, etc.]) y tratarlos en consecuencia.
- Los participantes que experimenten una hemorragia intracraneal (es decir, accidente cerebrovascular hemorrágico primario; hemorragia intracerebral, intraventricular, subdural, epidural o subaracnoidea) deben interrumpir permanentemente la intervención del estudio.
- Los participantes que experimenten un accidente cerebrovascular isquémico con transformación hemorrágica pueden interrumpir temporal o permanentemente la intervención del estudio o continuarla según la gravedad y el alcance de la transformación hemorrágica a criterio del investigador y las pautas locales.
- En caso de sangrado en otros sitios críticos (como intraespinal, intraocular, pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal), se debe interrumpir la intervención del estudio de forma temporal o permanente, pero se puede reanudar a criterio del investigador.

No hay un agente de reversión específico para milvexian. Si no se puede controlar el sangrado con las intervenciones de tratamiento anteriores, se ha determinado que los agentes no específicos de reversión o derivación son eficaces para revertir los efectos anticoagulantes de milvexian en estudios no clínicos, incluido el plasma humano in vitro. Se prevé que los siguientes agentes faciliten o establezcan la coagulación (se deben seguir las dosis recomendadas en sus respectivos prospectos):

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Investigador/Investigadora: Carlos Gerardo Cantú Brito





- Factor VIIa recombinante (NovoSeven®)
- Concentrado de complejo de protrombina activado (FEIBA)
- Ácido tranexámico (Ockerman 2021)

Nota: Dado que NovoSeven® y FEIBA pueden conllevar un riesgo protrombótico, se recomienda enfáticamente consultar a un experto en coagulación antes de considerar su uso.

- No se espera que los siguientes agentes reviertan la actividad anticoagulante de milvexian: sulfato de protamina, vitamina K, Praxbind (idarucizumab), Andexanet alfa (andexanet). Además, actualmente no hay fundamentos científicos para el beneficio ni la experiencia con los factores hemostáticos sistémicos (p. ej., desmopresina, aprotinina)
- Después de la resolución del evento hemorrágico, según la gravedad y la ubicación, se puede considerar reiniciar la intervención del estudio en función del criterio clínico del investigador y las pautas locales.

Documentar el evento en el formulario de eventos hemorrágicos del eCRF y los medicamentos concomitantes administrados para tratar el evento en el formulario de medicamentos concomitantes. Si un evento hemorrágico se considera potencialmente mortal, la intervención del estudio puede desenmascarse en casos en los que el conocimiento de la asignación del tratamiento del participante afectaría la manera en que se maneja su tratamiento. Consulte la Sección 6.3. Medidas para minimizar el sesgo: Aleatorización y cegamiento para obtener detalles sobre la apertura del ciego.

#### 8.2.2. Exámenes físicos

Se realizarán exámenes físicos en la aleatorización.

#### 8.2.3. Signos vitales

Se evaluarán la presión arterial y el pulso.

#### 8.2.4. Evaluaciones de laboratorio clínico de seguridad

Se obtendrán muestras de sangre para ALT, AST, ALP, creatinina sérica (eGFR), colesterol total, bilirrubina total y hematología (hemoglobina y plaquetas únicamente), como se indica en el Apéndice 2: Análisis de laboratorio clínico. La serología para hepatitis viral (como A, B, C y, si corresponde, D y E) se obtendrá únicamente en la aleatorización (esta muestra será conservada por el laboratorio central y se analizará únicamente si el participante desarrolla evidencia de lesión hepática durante el estudio).

El investigador debe revisar los resultados de laboratorio, documentar esta revisión y registrar cualquier cambio clínicamente relevante que ocurra durante el estudio en la sección de EA del CRF. Los informes de laboratorio se deben archivar con los documentos fuente.

Todos los análisis de laboratorio de selección se realizarán localmente para evaluar la elegibilidad según los criterios de inclusión/exclusión. Las muestras de laboratorio obtenidas como estándar de atención después del inicio del evento índice y antes de la aleatorización se pueden usar para evaluar la elegibilidad si cumplen los requisitos especificados en el protocolo. Los investigadores deberán documentar la revisión que efectúen de cada informe de seguridad de

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). (b)

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



laboratorio. Durante el tratamiento a doble ciego, un laboratorio central realizará los análisis de seguridad específicos del estudio. Las muestras de sangre para los análisis del laboratorio central se obtendrán el Día 1 antes de la primera dosis de la intervención del estudio y en los contactos posteriores de acuerdo con el SoA.

Se puede implementar un aumento en la frecuencia de la recolección de muestras de laboratorio en función de las recomendaciones del IDMC o los nuevos datos de seguridad durante el estudio. Dado que el tratamiento con milvexian puede provocar un aumento del aPTT, tales pruebas no deben realizarse a menos que sea obligatorio desde el punto de vista clínico tomar medidas urgentes en caso de hemorragia grave o potencialmente mortal.

### 8.2.5. Visitas de atención médica domiciliaria y telesalud

Las evaluaciones del estudio se pueden realizar con atención médica domiciliaria y visitas de telesalud. Las evaluaciones de laboratorio especificadas en el protocolo (Sección 1.3) para la eficacia y la seguridad pueden recopilarse durante las visitas de atención médica domiciliaria.

Las visitas de telesalud realizadas por teléfono o videoconferencia pueden implementarse cuando sea factible y lo permitan las políticas y reglamentaciones locales (según corresponda) y para los participantes para quienes no haya una inquietud de seguridad.

### 8.3. Informe de eventos adversos, eventos adversos serios y otros informes de seguridad

Los informes y análisis oportunos, precisos y completos de la información de seguridad, que incluye EA, EAS, y quejas sobre la calidad del producto (PQC) provenientes de estudios clínicos, son cruciales para la protección de los participantes, los investigadores y el patrocinador, y son exigidos por las agencias reguladoras en todo el mundo. El patrocinador ha establecido procedimientos operativos estándar de conformidad con los requisitos reguladores en todo el mundo a fin de garantizar el informe apropiado de la información de seguridad; todos los estudios clínicos realizados por el patrocinador o sus afiliados se realizarán de acuerdo con esos procedimientos.

Los eventos adversos serán informados por el participante (o, cuando corresponda, por el cuidador, persona a cargo o el representante legalmente autorizado del participante) durante todo el tiempo que dure el estudio.

Se pueden encontrar más detalles sobre EA, EAS y PQC en el Apéndice 4, Eventos adversos, eventos adversos serios, quejas sobre la calidad del producto y otros informes de seguridad: Definiciones y procedimientos de registro, evaluación, seguimiento y presentación de informes.

#### 8.3.1. Periodo y frecuencia de recopilación de información sobre eventos adversos y eventos adversos graves

##### Todos los eventos adversos

Todos los EA y situaciones de informe especial, ya sean serios o no serios, se informarán en las paginas de EA específicas del eCRF a partir del momento en que se obtenga un FCI firmado y fechado hasta la finalización del último procedimiento relacionado con el estudio del participante; es posible que incluya el contacto para un seguimiento de seguridad.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**Eventos adversos serios**

El personal del centro del estudio debe informar inmediatamente todos los EAS que ocurran durante el estudio a la persona de contacto correspondiente del patrocinador, antes de que transcurran 24 horas de tener conocimiento del evento.

**8.3.2. Método de detección de los eventos adversos y eventos adversos serios**

Se tendrá cuidado de no introducir sesgos al detectar eventos adversos o eventos adversos serios. La realización de preguntas verbales abiertas y no coaccionadas al participante es el método preferido para indagar acerca de la ocurrencia de EA.

**Eventos adversos solicitados**

Los EA solicitados son eventos locales y sistémicos predefinidos para los cuales se interroga específicamente al participante durante el estudio (consulte la Sección 8. Evaluaciones del estudio y procedimientos).

**Eventos adversos espontáneos**

Los EA no solicitados son todos los EA para los cuales el participante no recibe preguntas específicas.

**8.3.3. Seguimiento de eventos adversos y eventos adversos serios**

El investigador está obligado a realizar o coordinar la realización de medidas y evaluaciones complementarias, según se indique médicamente, para dilucidar la naturaleza y la causalidad de los EA o EAS de la manera más completa posible. Esto puede incluir análisis de laboratorio o investigaciones adicionales, exámenes histopatológicos o consultas con otros profesionales de atención médica.

El investigador hará un seguimiento de los eventos adversos y la situación de informe especial de embarazo, según se especifica en el Apéndice 4, Eventos adversos, eventos adversos serios, quejas sobre la calidad del producto y otros informes de seguridad: Definiciones y procedimientos de registro, evaluación, seguimiento y presentación de informes.

**8.3.4. Requisitos reguladores para la presentación de informes de eventos adversos serios**

El patrocinador asume la responsabilidad respecto del informe apropiado de EA ante las autoridades regulatorias. El patrocinador también informará al investigador (y al director del instituto de investigación cuando se requiera) todas las SUSAR. El investigador (o el patrocinador cuando se requiera) debe informar las SUSAR al IEC/la IRB apropiado que aprobó el protocolo, a menos que el IEC/la IRB requiera y documente lo contrario. Las SUSAR se deberán informar a las autoridades regulatorias sin ciego. Los investigadores que participen y el IEC/la IRB recibirán un resumen de SUSAR a ciego, a menos que se especifique lo contrario.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 71

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**8.3.5. Embarazo**

El personal del centro del estudio debe informar al patrocinador todos los informes iniciales de embarazo en participantes mujeres o en la pareja de un participante de sexo masculino en el término de 24 horas de que se conozca el evento mediante el formulario de notificación de embarazo correspondiente. Los desenlaces de embarazo anormales (p. ej., aborto espontáneo, muerte fetal, mortinato, anomalías congénitas, embarazo ectópico) se consideran EAS y deben informarse en el Formulario de eventos adversos serios. Cualquier participante que quede embarazada durante el estudio debe interrumpir de inmediato toda intervención del estudio adicional.

- Se requerirá información de seguimiento con respecto al desenlace del embarazo y de cualquier secuela en el bebé posterior al nacimiento para las participantes de sexo femenino que queden embarazadas, o cuando el embarazo haya sido el resultado de un participante de sexo masculino y su pareja.

**8.3.6. Eventos relacionados con la enfermedad y resultados relacionados con la enfermedad que no se califican como eventos adversos o eventos adversos serios**

Los siguientes eventos del criterio de valoración de eficacia del estudio o eventos sugestivos de criterios de valoración del estudio han sido identificados para este estudio y no se informarán como eventos adversos (graves o no graves).

- MCV (incluida la muerte por causa indeterminada)
- IM (p. ej., angina estable e inestable y dolor torácico isquémico)
- Accidente cerebrovascular
- AIT
- Amputación (debido a causas vasculares)
- Isquemia aguda de una extremidad
- EP o TVP sintomática

Los eventos hemorrágicos, serios y no serios, se informarán en el eCRF. Los eventos hemorrágicos se evaluarán como criterios de valoración de seguridad y aquellos que cumplan con los criterios de un evento adverso serio no requerirán un informe expeditivo ni la apertura del ciego, a menos que lo solicite una autoridad de salud específica. Todos los eventos que causen la muerte no CV deberán informarse como EAS.

**8.3.7. Eventos adversos que requieren información adicional**

Se pedirá a los investigadores que proporcionen información más detallada de los documentos fuente e ingresen los datos en los formularios eCRF correspondientes para los eventos adversos descritos en esta sección.

**8.3.7.1. Sospecha de lesión hepática**

Se han implementado reglas de interrupción del participante en función de los criterios de las LET (consulte la Sección 7.1.1, Criterios de interrupción por bioquímica hepática) y todas las

CONFIDENTIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en I.E. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



elevaciones en las pruebas hepáticas que requieran la interrupción de la intervención del estudio deben informarse como eventos adversos. A fin de realizar una evaluación completa de estos eventos, se requerirá información detallada sobre el evento en el eCRF. Estos detalles se informarán en un eCRF de eventos adversos complementario diseñado específicamente para eventos hepáticos.

Nota: Un posible caso de Ley de Hy se define por la presencia de ALT/AST  $\geq 3$  veces el LSN, ALP  $\geq 2$  veces el LSN junto con bilirrubina total  $\geq 2$  veces el LSN o IN  $> 1.5$  (si se mide). Todo posible caso de Ley de Hy se considera un evento médico importante y debe informarse al patrocinador de manera expedita utilizando el eCRF de EAS, incluso antes de que se hayan excluido todas las otras posibles causas de lesión hepática (FDA 2009).

### 8.3.7.2. Eventos adversos cutáneos

Todos los eventos adversos cutáneos se informarán en las páginas específicas de EA del eCRF. Los criterios para determinar los eventos adversos cutáneos de interés se basarán en criterios predefinidos en el estatuto del DAP. El Panel Asesor de Dermatología (DAP) es un grupo de expertos en dermatología externos que revisarán y evaluarán de manera independiente los datos de seguridad relacionados con los eventos adversos cutáneos de interés observados durante todo el estudio. En función de estos criterios definidos en el estatuto, el patrocinador identificará los eventos adversos cutáneos específicos que debe revisar el DAP y se generará un formulario de eventos adversos de interés complementario (cuestionario dirigido sobre la piel) en el eCRF. Para la evaluación completa del evento, se recopilará información detallada sobre el evento, incluidos informes de consulta dermatológica, si se realiza, y fotografías de las áreas afectadas, según lo permitan las reglamentaciones/leyes locales, para la revisión del DAP. Las evaluaciones del DAP se realizarán como se describe en el estatuto del DAP.

Los participantes recibirán instrucciones en el FCI de interrumpir la intervención del estudio y buscar ayuda médica de inmediato si han tenido algún síntoma de reacción alérgica cutánea seria o grave. La intervención del estudio a ciego y el momento de interrupción y reinicio/reanudación de los medicamentos concomitantes sospechosos quedarán a criterio del investigador.

Para los participantes del estudio con un evento adverso cutáneo serio o grave, se recomienda enfáticamente lo siguiente:

- Manejo del participante según sea clínicamente apropiado
- Consulta con un dermatólogo
- Comunicarse con el monitor médico del estudio indicado en la página de contacto del protocolo
- Obtener imágenes secuenciales de la evolución de las áreas afectadas
- Evaluar/documentar las características clínicas
- Considerar las siguientes pruebas de diagnóstico de laboratorio, cuando corresponda/sea aplicable
  - Panel de hematología
  - Panel de bioquímica

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 73

Estado. Aprobado, fecha, 2 de noviembre de 2022



- Serología o PCR
  - Micoplasma
  - Anticuerpo antinuclear
  - VEB
  - CMV
  - HHV6
  - SARS-CoV-2
- Biopsias si están clínicamente indicadas

Se deben considerar otras causas además de la intervención del estudio a ciego y evaluarse en consecuencia (p. ej., infección, medicamentos concomitantes, alimentos, uso de agente de contraste)

Se debe completar el eCRF, incluidas las preguntas específicas sobre la piel en el eCRF utilizando los hallazgos de consulta dermatológica lo antes posible (detalles de eventos adversos, antecedentes médicos y afecciones concurrentes, evaluación de medicamentos concomitantes, etc.). Si se cumplen los criterios de seriedad, complete el formulario de EAS e informe al contacto del patrocinador según los plazos requeridos.

#### 8.3.7.3. Eventos adversos renales

Los participantes con función renal anormal deben recibir seguimiento con visitas no programadas y repetir las muestras de laboratorio según esté clínicamente indicado. Los eventos adversos de deterioro renal nuevo o agravado deben informarse en el eCRF. Para una evaluación completa del evento, es posible que se requiera información detallada (hallazgos de consulta, resultados de pruebas de diagnóstico y hallazgos de biopsias, si se realizan) sobre el evento en el eCRF. Estos detalles se informarán en un eCRF de eventos adversos complementario diseñado específicamente para eventos renales.

#### 8.4. Farmacocinética

Las muestras de plasma se usarán para evaluar la FC de milvexian. El plasma obtenido para FC puede usarse también para evaluar la seguridad o los aspectos de eficacia que aborden las cuestiones que surjan durante o después del periodo del estudio. No se realizarán análisis genéticos con estas muestras de plasma. Se mantendrá la confidencialidad del participante.

#### 8.4.1. Evaluaciones

Se recolectarán muestras de sangre de aproximadamente 2 ml de alrededor de 5000 participantes para la medición de las concentraciones plasmáticas de milvexian. La fecha y hora de administración de la dosis de milvexian antes de la obtención de muestras para FC y de la obtención de muestras para FC también se registrarán en el eCRF.

Se puede encontrar información adicional sobre la obtención, el manejo y el envío de las muestras biológicas en el Manual de laboratorio del laboratorio central.



C/MS

**8.4.2. Procedimientos analíticos****Farmacocinética**

Se analizarán las muestras de plasma para determinar las concentraciones de milvexian usando un método validado, específico y sensible (p. ej. cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas) por parte del patrocinador o bajo la supervisión del patrocinador. En el Manual de laboratorio, se proporcionarán instrucciones detalladas para la extracción, el etiquetado, el procesamiento, el almacenamiento y el envío de sangre para FC al centro del estudio.

Las muestras de plasma residual para FC se pueden almacenar para análisis futuros del perfil de metabolitos de milvexian, si es necesario. Si se realizan estos análisis, se informarán por separado del CSR. El SoA enumera el cronograma de obtención de muestras que se debe seguir para la evaluación de FC.

**8.4.3. Parámetros y evaluaciones de farmacocinética****Parámetros**

En función de los datos de concentración-tiempo en plasma individuales, usando los datos de la dosis real tomada y los momentos reales de obtención de muestras, los parámetros de FC (p. ej. la depuración aparente) se derivarán mediante un modelo de FC poblacional. Las covariables iniciales (p. ej., peso corporal, edad, sexo, depuración de la creatinina, raza) pueden incluirse en el modelo, si corresponde. El análisis de estos parámetros se describirá en el plan de modelo de FC poblacional y se informará por separado del CSR.

**Evaluaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas**

Las relaciones entre la exposición FC plasmática de milvexian derivadas del modelo de FC poblacional se correlacionarán con los marcadores FD medidos y los criterios de valoración de seguridad/eficacia mediante análisis gráfico. Si se considera apropiado, estos datos pueden analizarse estadísticamente utilizando un modelo adecuado. Los detalles del plan de análisis se presentarán en un plan de modelado de FC poblacional separado del SAP. Los resultados se informarán por separado del CSR.

**8.5. Genética y farmacogenómica**

No corresponde.

**8.6. Biomarcadores**

Se extraerán muestras de sangre venosa de aproximadamente 1000 participantes para la medición del dímero D y proteómica en los puntos temporales especificados en el SoA.

**Dímero D**

Los diversos estados de activación de la coagulación que ocurren in vivo llevan a la producción de trombina y, luego, fibrina entrecruzada. Lo que sigue es una fibrinólisis reactiva, durante la cual la plasmina descompone la fibrina. El dímero D es el producto de degradación final de la fibrina entrecruzada. La presencia de dímero D en el plasma es un marcador indirecto de

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

75

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



activación de la coagulación seguida de una trombólisis reactiva. Se pueden encontrar mayores niveles de dímero D en pacientes con TVP, EP, coagulación intravascular diseminada, hemorragias, cirugía, cánceres e infecciones graves. El ensayo de dímero D es un procedimiento de inmunoensayo enzimático para la determinación cuantitativa de los niveles de dímero D.

#### **Marcadores proteómicos exploratorios de la fisiopatología de la enfermedad**

La vía de coagulación intrínseca, incluido el FXIa, ha estado implicada en la activación de la inflamación y el complemento en diversos estados de enfermedad. Se obtendrán muestras de plasma para análisis exploratorios de biomarcadores, que pueden incluir, entre otros, proteómica para comprender mejor las actividades de la enfermedad y la fisiopatología, como la activación plaquetaria, las respuestas inflamatorias, la trombosis, la aterosclerosis, etc., y también para proporcionar perspectivas mecanicistas de milvexian.

#### **Recolección de biomarcadores/interrupción del análisis**

Los análisis de biomarcadores son dependientes de la disponibilidad de los análisis adecuados para la determinación de los biomarcadores y de las tasas de respuesta clínica. El análisis de biomarcadores puede aplazarse o no realizarse si, durante o al final del estudio, queda claro que el análisis no dispondrá de suficiente valor científico para la evaluación de biomarcadores, o si no hay suficientes muestras o participantes con respuesta al tratamiento para permitir la evaluación adecuada de los biomarcadores. En el caso de que el estudio finalice anticipadamente o demuestre una eficacia clínica deficiente, la realización de las evaluaciones de biomarcadores se basa en la justificación y la utilidad prevista de los datos. Los resultados de biomarcadores pueden informarse por separado del CSR.

#### **8.6.1. Farmacodinamia**

Se extraerán muestras de sangre venosa para medir el aPTT. Se puede encontrar información adicional sobre la obtención, el manejo y el envío de las muestras biológicas en el Manual de laboratorio.

#### **Tiempo de tromboplastina parcial activada**

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) es una medida de las vías comunes intrínsecas y finales de la cascada de coagulación. Representa el tiempo, en segundos, que el plasma coagula después de la adición de fosfolípidos, un activador de la vía intrínseca y calcio. Se extraerá sangre para medir los cambios en el tiempo de coagulación del aPTT.

#### **8.7. Evaluaciones de inmunogenicidad**

No corresponde.

#### **8.8. Utilización de los recursos médicos y economía de la salud**

Los datos sobre la utilización de los recursos médicos y economía de la salud, asociados con las consultas médicas, serán recopilados en el CRF por parte del investigador y del personal del centro del estudio para todos los participantes, durante todo el estudio en visitas seleccionadas indicadas en el SoA. Se excluyen los procedimientos, los análisis y las consultas indicados por el





JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

protocolo. Los datos recopilados pueden utilizarse para realizar análisis exploratorios económicos que incluirán:

- Cantidad y duración de determinados encuentros de atención médica
- Duración y causa de la hospitalización

#### **8.9. Información médica del participante antes, durante y después del estudio (datos del mundo real, centros de los EE. UU. solamente)**

En el caso de los participantes (de los EE. UU. solamente) que han otorgado su consentimiento para esto, se podrá acceder a datos médicos (registros médicos electrónicos, reclamaciones y datos de laboratorio de otros entornos de atención) desde 5 años antes de la inscripción en el estudio hasta 5 años después de la finalización del estudio, mediante el uso de la tokenización y procedimientos de emparejamiento (es decir, la generación de identificadores o "tokens" anónimos [combinaciones encriptadas y resumidas de elementos de identificación] para permitir la vinculación de los datos de los participantes de diferentes fuentes sin comprometer la confidencialidad del participante). Estos datos se pueden usar para análisis exploratorios a fin de mejorar nuestra comprensión de la intervención del estudio en relación con la eficacia y la duración de la eficacia, así como los eventos adversos que puedan producirse durante el estudio y después de su finalización. Los análisis se describirán en detalle en un plan de análisis exclusivo.

4

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 77

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



## 9. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

El patrocinador realizará el análisis estadístico o este se realizará con la autorización del patrocinador. A continuación, se encuentra una descripción general de los métodos estadísticos que se usaran para analizar los datos de eficacia y de seguridad. Se proporcionarán detalles específicos en el Plan de análisis estadístico.

### 9.1. Hipótesis estadísticas

La hipótesis principal de este estudio es que 25 mg de milvexian dos veces al día además del estándar de atención es superior al placebo además del estándar de atención en la reducción del riesgo del criterio de valoración primario de accidente cerebrovascular isquémico en participantes después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT de alto riesgo.

### 9.2. Determinación del tamaño de la muestra

La cantidad total objetivo de eventos del criterio de valoración primario de eficacia adjudicados es de 909 según el conjunto de análisis completo y hasta la GTED. Si un participante tiene múltiples eventos, solo el primero se cuenta para la determinación del tamaño de la muestra.

Esta cantidad total objetivo de eventos se determina utilizando el software estadístico especificado en el SAP en función del análisis de eficacia principal (definido más adelante) y las siguientes suposiciones:

- HR = 0,8 en el criterio de valoración de eficacia primario en función del conjunto de análisis completo y hasta el GTED
- Potencia del 90 % asumiendo el HR anterior
- Nivel de significación de 0,05 bilateral
- Tasa de interrupción del tratamiento del 10 % por año

Para acumular los 909 eventos objetivo, se calcula que un total de aproximadamente 15 000 participantes deberán ser aleatorizados a milvexian o placebo en una proporción de 1:1. El periodo de inscripción puede durar aproximadamente 40 meses, con una duración total del estudio de aproximadamente 42 meses. Esta estimación del tamaño de la muestra se basa en una tasa de eventos acumulativa estimada con placebo de 3,5 % en el mes 1, 5 % en el mes 3 y 6,3 % en el año 1, así como 1,5 % por año en lo sucesivo hasta el final del estudio.

Se supone que aproximadamente el 30 % de los participantes recibirán tratamiento con SAPT y el 70 % recibirá DAPT después del evento índice.

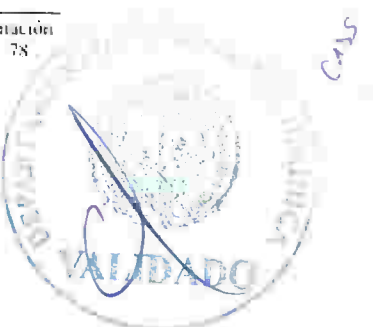
El CE supervisará la implementación de cualquier modificación al estudio.

### 9.3. Conjuntos de análisis de participantes

Hay 2 conjuntos de análisis clave en el estudio. El conjunto de análisis completo, según se especifica en la pauta 1.9 de la ICH, consiste en todos los participantes aleatorizados que tienen un consentimiento informado válido. El conjunto de análisis de seguridad es un subconjunto del conjunto de análisis completo, que consiste en los participantes que reciben al menos 1 dosis de la intervención del estudio.

CONFIDENTIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



#### 9.4. Análisis estadísticos

El plan de análisis estadístico estará terminado antes del cierre de la base de datos e incluirá una descripción más técnica y detallada de los análisis estadísticos descritos en esta sección. En esta sección, se presenta un resumen de los análisis estadísticos planificados de los criterios de valoración más importantes, incluidos los criterios de valoración primarios y secundarios.

##### 9.4.1. Consideraciones generales

A continuación, se encuentra una descripción general de los métodos estadísticos que se usarán para analizar la eficacia y la seguridad. Se proporcionará un SAP más detallado en un documento por separado. El SAP proporcionará más detalles sobre los enfoques analíticos, los lineamientos de codificación, la censura de las variables de tiempo hasta el evento, y las tablas y figuras de resultados.

Se proporcionarán resúmenes por grupo de tratamiento utilizando estadísticas descriptivas adecuadas para todas las variables del estudio, incluidas las características demográficas e iniciales. No se aplicará ninguna imputación, a menos que se especifique lo contrario en el SAP. Se utilizarán estadísticas descriptivas, como la media, mediana, desviación estándar, valores mínimo y máximo, para resumir las variables continuas.

Las variables categóricas se resumirán mediante recuentos y porcentajes. Se utilizará el método de Kaplan-Meier para resumir las variables de tiempo hasta el evento. Las visualizaciones gráficas de datos también pueden utilizarse para resumir los datos. Todas las pruebas estadísticas se interpretarán en un nivel de significación bilateral de 0.05, y todos los intervalos de confianza se calcularán en un nivel de confianza bilateral de 95 %, a menos que se indique lo contrario.

##### 9.4.2. Criterio de valoración primario

El criterio de valoración primario es el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de accidente cerebrovascular isquémico hasta la GTED (adjudicado por el CEC). Los accidentes cerebrovasculares de un tipo indeterminado (es decir, que no se pueden clasificar como isquémicos o hemorrágicos) se incluirán en la evaluación del criterio de valoración de eficacia primario. Los atributos para el criterio de valoración primario y el estimando primario se proporcionan en la Sección 3, Objetivos, criterios de valoración y estimandos.

El análisis primario para la prueba de hipótesis en milvexian en comparación con el placebo será una prueba del orden logarítmico estratificada por terapia antiplaquetaria de base planificada (SAPT o DAPT). Se afirmará la superioridad si el HR  $\leq 1$  y el valor p bilateral de la prueba del orden logarítmico estratificada es  $< 0.05$  para el análisis final.

Se utilizará un modelo de regresión proporcional de Cox estratificado por terapia antiplaquetaria de base planificada (SAPT o DAPT) con el grupo de tratamiento (milvexian frente a placebo) como la covariable para proporcionar una estimación puntual y un intervalo de confianza del 95 % para el CR. Se evaluará la plausibilidad de la suposición de riesgos proporcionales comparando visualmente el gráfico del logaritmo de riesgo acumulativo entre los tratamientos, y se verificará adicionalmente evaluando la significación de un término de interacción del tratamiento por tiempo transformado logarítmicamente en el modelo primario de Cox. Se proporcionarán curvas de Kaplan-Meier para las proporciones acumuladas de eventos por grupo

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

79

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



de tratamiento para toda la duración del estudio (hasta el fin del estudio). Si un participante tiene múltiples eventos, solo el primer evento se contará en el análisis primario.

Los análisis complementarios también se realizarán sobre la combinación de las siguientes estrategias para abordar los eventos intercurrentes y los conjuntos de análisis:

- Interrupción del tratamiento. Se utilizará la estrategia durante el tratamiento para estos eventos intercurrentes. Es decir, se usarán todos los datos recopilados desde la aleatorización hasta 2 días después de la última dosis de la intervención del estudio (inclusive). Los análisis se realizarán en el conjunto de análisis de seguridad.
- Tratamiento anticoagulante posterior. Se utilizará la estrategia hipotética para este evento intercurrente. Es decir, se utilizarán todos los datos recopilados desde la aleatorización hasta un día antes de la anticoagulación posterior. El análisis se realizará con el conjunto completo de análisis.
- Muerte. La mortalidad por cualquier causa se considerará un riesgo competitivo para el accidente cerebrovascular isquémico.

#### Análisis de subgrupos

La homogeneidad de los efectos del tratamiento, tanto cualitativamente (dirección del HR) como cuantitativamente (magnitud del HR) se evaluará en los siguientes subgrupos mediante un análisis de subgrupos previamente especificado:

- Terapia antiplaquetaria de base planificada (SAPT solamente frente a DAPT)
- Duración planificada de la terapia antiplaquetaria doble de base ( $\leq 21$  días,  $\geq 21$  a 90 días, más de 90 días)
- Tipo de evento índice (accidente cerebrovascular isquémico vs. AIT)
- Edad ( $\leq 65$ ,  $\geq 65$ -75,  $\geq 75$  años)
- Índice de masa corporal ( $< 30$ ,  $\geq 30$ )
- Sexo (hombres vs. mujeres)
- Raza (blanca, negra, asiática, otra)
- Región (Asia, Europa Occidental, Europa Oriental, América del Norte, América del Sur, otra)
- eGFR inicial ( $\geq 60$  vs.  $< 60$  ml·min<sup>-1</sup>·1.73m<sup>2</sup>)
- Accidente cerebrovascular isquémico previo (sí vs. no)
- NIHSS inicial (0-3, 4-5, 6-7)
- Terapia trombolítica para el evento índice (sí vs. no)
- Trombectomía mecánica para el evento índice (sí vs. no)
- Subtipo de accidente cerebrovascular isquémico agudo (clasificación TOAST)
- Tabaquismo (actual, anterior, no)
- Arteriopatía coronaria previa (sí vs. no)

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

80



- Arteriopatía periférica previa (sí vs. no)
- Diabetes (sí vs. no)
- Tiempo hasta la aleatorización a partir del evento índice ( $\leq 24$  horas frente a  $> 24$  horas)
- Hipertensión al inicio (sí vs. no)
- Antecedentes médicos de sangrado previo (sí vs. no)
- Estenosis aterosclerótica ipsolateral (sí vs. no)

Se definirán detalles adicionales en los análisis de subgrupos en el SAP.

#### 9.4.3. Criterios de valoración secundarios

Las variables para el análisis del criterio de valoración secundario son el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de lo siguiente: 1) compuesto de MCV, IM o accidente cerebrovascular isquémico, 2) accidente cerebrovascular isquémico en los primeros 90 días, 3) compuesto de MCV, IM, accidente cerebrovascular isquémico, MALE, EP o TVP sintomáticas.

Los estimandos para el análisis de los criterios de valoración secundarios son los mismos que los del estimando primario, excepto por el atributo de la variable. Los detalles se proporcionan en la Sección 3. Objetivos, criterios de valoración y estimandos.

Todos los criterios de valoración de eficacia secundarios se analizarán de manera similar al análisis para el criterio de valoración primario utilizando la prueba del orden logarítmico estratificado y el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado con estratificación por la terapia antiplaquetaria de base planificada con tratamiento como covariable. Las tasas acumuladas de eventos con el transcurso del tiempo se calcularán utilizando el método de Kaplan-Meier. Se proporcionarán estimaciones e intervalos de confianza del 95 % para los riesgos relativos de milvexian en comparación con placebo en momentos fijos.

Si se cumple la hipótesis de eficacia primaria (superioridad), los objetivos secundarios se evaluarán utilizando un procedimiento de prueba jerárquico cerrado para proteger la tasa de error tipo I por familia. La jerarquía propuesta actual se enumera en el orden de los objetivos secundarios. Esto puede actualizarse/alterarse en el SAP final sin necesidad de una enmienda al protocolo. Cada prueba en el procedimiento de prueba cerrada se realizará a un nivel de significación bilateral de 0,05. Si una prueba individual durante cualquier paso no es estadísticamente significativa, las pruebas posteriores no se evaluarán para determinar su importancia estadística.

#### 9.4.4. Criterios de valoración terciarios/exploratorios

Los criterios de valoración exploratorios, excepto la discapacidad por accidente cerebrovascular (mRS) y la gravedad del accidente cerebrovascular (NIHSS), se analizarán de manera similar al análisis para el criterio de valoración primario, cuando corresponda. El análisis de la discapacidad se basará en los umbrales de mRS que se definirán en el SAP. Los métodos de análisis se documentarán en el SAP.

#### 9.4.5. Análisis de seguridad

Todos los análisis de seguridad se realizarán en función de la población de seguridad.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE, UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

81

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**Criterios de valoración de sangrado**

El criterio de valoración de seguridad principal es el tiempo hasta la primera aparición de eventos de hemorrágicos graves, según lo definido por las categorías BARC 3c y 5. La seguridad se analizará en función del principio de "durante el tratamiento" en el conjunto de análisis de seguridad, desde la aleatorización hasta la última dosis, más 2 días. Los otros criterios de valoración de sangrado son el tiempo hasta la primera aparición de sangrado en eventos de categorías de 2 a 5 de BARC (excluido 4), el tiempo hasta la primera aparición de eventos hemorrágicos en la categoría ISTH mayor, el tiempo hasta la primera aparición de eventos hemorrágicos en las categorías de sangrado grave o potencialmente mortal y moderado de GUSTO, y el tiempo hasta la primera aparición de eventos hemorrágicos TIMI no relacionados con CABG. El criterio de valoración de seguridad principal y los demás criterios de valoración de sangrado se analizarán de manera similar al criterio de valoración de eficacia primario.

**Eventos adversos**

Los términos textuales usados en los CRF por los investigadores para identificar EA se codificarán utilizando el MedDRA. Cualquier EA que ocurra en la administración inicial de la intervención del estudio o después de esta hasta el día de la última dosis más 2 días se considera emergente del tratamiento. En el análisis, se incluirán todos los EA emergentes del tratamiento informados. Por cada EA, se resumirá el porcentaje de los participantes que experimenten, al menos, 1 ocurrencia de dicho evento por grupo de intervención.

Se pueden proporcionar resúmenes, listados, conjuntos de datos o narraciones del participante, si corresponde, para los participantes que mueran, que interrumpan el tratamiento debido a un EA o que experimenten un evento grave o un EAS.

**Análisis de laboratorio clínico**

Los datos de laboratorio se resumirán por tipo de análisis de laboratorio. Se utilizarán rangos de referencia y resultados marcadamente anormales (especificados en el SAP) en el resumen de los datos de laboratorio. Se calcularán las estadísticas descriptivas para todos los análisis de laboratorio seleccionados al inicio y para los valores observados y los cambios desde el inicio en cada punto temporal programado. Las tabulaciones de frecuencia de los cambios desde el inicio se presentarán en tabulaciones cruzadas previas al tratamiento frente a posteriores al tratamiento (con clases para los valores por debajo de los rangos normales, dentro de los rangos normales y por encima de los rangos normales). Se harán tabulaciones de frecuencia de las anomalías de laboratorio. Se proporcionará una lista de los participantes con algún resultado de laboratorio fuera de los rangos de referencia. También se proporcionará una lista de los participantes con algún resultado de laboratorio marcadamente anormal.

**Signos vitales**

Los signos vitales incluidos pulso y presión arterial (sistólica y diastólica) se resumirán a lo largo del tiempo, mediante estadísticas descriptivas y/o gráficos. Se resumirá el porcentaje de participantes con valores superiores a los límites clínicamente importantes.



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

**9.4.6. Otros análisis**

Se establecerá un IDMC como se indica en la estructura de los comités en el Apéndice 3. Consideraciones regulatorias, éticas y sobre la supervisión del estudio.

**9.4.6.1. Análisis farmacocinéticos**

Se listarán los datos de todos los participantes con concentraciones en plasma disponibles. Se utilizarán estadísticas descriptivas para resumir las concentraciones plasmáticas de milvexian en cada punto temporal de muestreo.

El análisis de FC poblacional de los datos de concentración plasmática en función del tiempo de milvexian será realizado usando un modelo de efectos mixtos no lineales. Los datos se podrán combinar con los de otros estudios seleccionados para respaldar un modelo estructural relevante. Las características iniciales disponibles del participante (p.ej., datos demográficos, variables de laboratorio, raza, etc.) se evaluarán como covariables potenciales que afectan los parámetros de FC. Los detalles se proporcionarán en un plan de análisis de FC poblacional, y los resultados del análisis de FC poblacional se presentarán en un informe por separado.

Se excluirán los participantes del análisis de FC si sus datos no permiten la evaluación precisa de la FC (p. ej., administración incompleta de la intervención del estudio; información faltante del horario de administración de dosis y obtención de muestras; datos de concentración no suficientes para calcular los parámetros de FC).

Se calcularán datos de estadística descriptiva, incluida la media aritmética, DE, coeficiente de variación, mediana, mínimo y máximo para las concentraciones plasmáticas de milvexian y todos los parámetros de FC derivados individuales, incluida la información de exposición de milvexian.

Todas las concentraciones plasmáticas inferiores a la concentración cuantificable más baja o los datos faltantes se etiquetarán como tales en las presentaciones de los datos de concentración o el conjunto de datos del sistema de análisis estadísticos (SAS). Las concentraciones por debajo de la concentración cuantificable más baja se tratarán como cero en las estadísticas resumidas. Todos los participantes y muestras excluidas del análisis serán documentados claramente.

**9.4.6.2. Análisis de biomarcadores**

Se proporcionarán estadísticas descriptivas, que incluyen la media, mediana, DE, mínimo y máximo para el cambio porcentual con respecto al inicio de la FD (aPTT) y el biomarcador (dímero D) y los parámetros proteómicos exploratorios por tiempo nominal de recolección y dosis. Los parámetros pueden analizarse estadísticamente utilizando modelos mixtos.

**9.4.6.3. Análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos**

Las relaciones entre la exposición FC plasmática de milvexian derivadas del modelo de FC poblacional se correlacionarán con los marcadores FD medidos y los criterios de valoración de seguridad/eficacia mediante análisis gráfico. Si corresponde, las relaciones de exposición y respuesta FC/FD pueden analizarse cuantitativamente en mayor detalle. Los detalles del plan de análisis se presentarán en un plan de modelo de FC poblacional separado del SAP. Los resultados se informarán por separado.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE, UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**9.4.6.4. Análisis de utilización de recursos médicos y economía de la salud**

Los datos de utilización de recursos médicos (p. ej., hospitalizaciones, incluidas LOS, cirugía/procedimientos vasculares) se resumirán descriptivamente por grupo de intervención.

**9.4.6.5. Análisis de beneficio-riesgo**

El perfil de beneficio-riesgo de milvexian en comparación con el placebo se evaluará mediante un enfoque estructurado. Se utilizarán varios métodos de cuantificación, incluido el número excesivo de eventos entre los grupos de tratamiento para los eventos previstos para prevenir (beneficios) y los eventos que pueden ser causados (riesgos). La cantidad excesiva de eventos se define como la diferencia de magnitud en la tasa de eventos por un tamaño hipotético de la población (p. ej., 10 000 participantes). Para tener una evaluación integral de beneficio-riesgo, se considerarán varias comparaciones de análisis, incluida la comparación entre pares de criterios de valoración de eficacia compuestos clave y criterios de valoración de seguridad compuestos, y representaciones gráficas de los criterios de valoración compuestos clave y sus componentes. Los detalles de la evaluación de beneficio-riesgo se especificarán en un SAP de beneficio-riesgo complementario.

**9.5. Análisis provisional**

Se realizará un IA cuando se hayan observado y adjudicado aproximadamente 546 eventos del criterio de valoración primario de eficacia (aproximadamente el 60 % de la cantidad total objetivo de eventos) por parte del comité de eventos clínicos.

El IDMC revisará los resultados del análisis provisional planificado y hará una recomendación acerca de si el estudio debe continuar según lo planificado, modificado o finalizado prematuramente debido a futilidad o superioridad temprana. Se espera que el gasto de nivel alfa en el IA para las pruebas del criterio de valoración primario de eficacia sea de 0,0001 (bilateral), que se determina mediante el límite de Haybittle-Peto. Se pueden incluir criterios de interrupción adicionales en el estatuto del IDMC.

El Plan de análisis estadístico describirá el análisis provisional planificado, incluidas las funciones de gasto alfa para los criterios de valoración secundarios, en mayor detalle.

a

Handwritten signature/initials.



CAS



**10. DOCUMENTACIÓN DE RESPALDO Y CONSIDERACIONES OPERATIVAS****10.1. Apéndice 1: Abreviaturas y definiciones**

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACM	Mortalidad por cualquier causa
ACT	Tiempo de coagulación activado
AIT	Ataque isquémico transitorio
ALT	Alanina aminotransferasa
aPTT	Tiempo parcial de tromboplastina activada
AST	Aspartato aminotransferasa
AUC	Área bajo la curva de concentración-tiempo durante un intervalo de administración de la dosis
AVM	Malformación arteriovenosa
AXMP	Producto medicinal auxiliar (también conocido como NIMP)
BARC	Consortio de Investigación Académica de Sangrado (Bleeding Academic Research Consortium)
BMS	Compañía Bristol Myers Squibb
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CABG	Injerto de derivación arterial coronaria (bypass)
CEC	Comité de Eventos Clínicos
CMB	Microsangrados cerebrales
COA	Evaluación de resultados clínicos (impresa o electrónica, según corresponda para este estudio)
CRF	Formulario de informe de caso (en papel o electrónico según corresponda para este estudio)
CRNM	No importante, clínicamente relevante
CSR	Informe de estudio clínico (Clinical study report)
CYP	Citocromo
DAP	Panel asesor de dermatología
DAPT	Terapia antiplaquetaria doble
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso serio
ECG	Electrocardiograma
eDC	Captura electrónica de datos (electronic data capture)
eGFR	Tasa de filtración glomerular estimada
EMR	Informes de sala de emergencias
EOS	Fin del estudio
EOT	Fin del tratamiento
EP	Embolia pulmonar
EQ-5D	Sistema descriptivo EuroQol de 5 dimensiones
ESRD	Enfermedad renal terminal
Factor XI	Factor XIa o FXI
FC	Farmacocinética
FCI	Formulario de consentimiento informado
FD	Farmacodinamia
FSH	Hormona foliculoestimulante
FV	Farmacovigilancia
GTED	Fecha del criterio de valoración objetivo global
GUSTO	Utilización global de estreptocinasa y activador tisular del plasminógeno para arterias coronarias ocluidas
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B
HRQoL	Calidad de vida relacionada con la salud
HRT	Terapia de reemplazo hormonal
IA	Análisis provisional (Interim Analysis)
IB	Manual del investigador (Investigator's Brochure)
ICH	Consejo Internacional para la Armonización (International Council for Harmonisation)

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

IDMC	Comité Independiente de Monitoreo de Datos
IEC	Comité de Ética Independiente
IN	Índice internacional normalizado
IM	Infarto de miocardio
IRB	Junta de Revisión Institucional (Institutional Review Board)
ISTH	Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
IWRS	Sistema interactivo de respuesta por Internet (interactive web response system)
LFT	Pruebas de función hepática
LOS	Duración de la estada
LSN	Límite superior de los valores normales
MAE	Eventos adversos cardiovasculares importantes
MALE	Eventos adversos de las extremidades importantes
MAVE	Eventos adversos vasculares importantes
MCV	Muerte por causa cardiovascular
MedDRA	Diccionario médico para las actividades regulatorias
mRS	Escala de Rankin modificada
MRU	Utilización de recursos médicos
NU	Nasogástrica
NHSS	Escala de accidente cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health Stroke Scale)
NIMP	Producto medicinal que no está en investigación (también conocido como AXMP)
PA	Presión arterial
PMI	Producto medicinal en investigación
PPI	Inhibidores de la bomba de protones.
PKC	Ojea sobre la calidad del producto
PRO	Resultados informados por el paciente (en papel o electrónico según corresponda para este estudio)
PROMIS-29	Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente-29
QTc	Intervalo QT corregido
RTR	Reemplazo total de rodilla
SAP	Plan de análisis estadístico (Statistical Analysis Plan)
SAPT	Terapia antiplaquetaria simple
SoA	Comograma de actividades
SNP	Prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares
SSRI	Reestimación del tamaño de la muestra (Sample size re-estimation)
SUSAR	Sospecha de reacción adversa seria inesperada
TAVR	Reemplazo de válvula aórtica transcateéter
TEV	Tromboembolismo venoso
TEMI	Trombólisis en el infarto de miocardio
HOAST	Ensayo de tratamiento de accidentes cerebrovasculares agudos
QT	QT exhaustivo
TVP	Trombosis venosa profunda
USP	Farmacopea de Estados Unidos

4

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EL, UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado Aprobado, Fecha: 2 de noviembre de 2022

Investigator/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
 Protocol/Protocolo: 70033093STR3001  
 Spanish/English



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

**10.2. Apéndice 2: Análisis de laboratorio clínico**

Los siguientes análisis se realizarán de acuerdo con el Cronograma de actividades en el laboratorio central:

La fecha real de la evaluación y, si es necesario, la hora real de la evaluación de las muestras de laboratorio se registrarán en la documentación fuente y en el eCRF o el formulario de solicitud de laboratorio.

**Evaluaciones de laboratorio de seguridad requeridas por el protocolo**

Evaluaciones de laboratorio	Parámetros	
Hematología	Recuento de plaquetas Hemoglobina	
Bioquímica clínica	Creatinina Aspartato aminotransferasa (AST) Alanina aminotransferasa (ALT)	Bilirubina total Fosfatasa alcalina. Cistatina C
Otras pruebas de selección	<p>Note: Los detalles de los criterios de interrupción por bioquímica hepática y las acciones y el seguimiento requeridos se incluyen en la Sección 7.1.1.</p> <p>Los requisitos de informe de casos de ley de Hy (ALP &lt; 2X LSN, ALT o AST <math>\geq</math> 3 x LSN y bilirubina total <math>\geq</math> 2 x LSN) se definen en la Sección 8.3.7.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de embarazo en orina y/o suero</li> <li>• Serología para hepatitis viral (como A, B, C y, si corresponde, D y E)</li> </ul>	

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

Investigator/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
Protocol/Protocolo: 70033093STR3001  
Spanish/English



### 10.3. Apéndice 3: Consideraciones reguladoras, éticas y sobre la supervisión del estudio

#### 10.3.1. Consideraciones reguladoras y éticas

##### Responsabilidades del investigador

El investigador es responsable de asegurarse de que el estudio se realice de acuerdo con el protocolo, las pautas actuales del ICH acerca de las Buenas prácticas clínicas (BPC) y las exigencias reguladoras y específicas del país/territorio que correspondan.

Las Buenas prácticas clínicas constituyen un estándar de calidad ética y científica internacional para el diseño, la realización, el registro y el informe de estudios que implican la participación de participantes humanos. El cumplimiento de este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del estudio están protegidos de conformidad con los principios que dieron origen a la Declaración de Helsinki, y de que los datos del estudio son creíbles.

##### Comunicaciones de aclaración del protocolo

Si el texto dentro de un protocolo aprobado final requiere aclaraciones (p. ej., el texto actual no es claro o es ambiguo) que no cambian ningún aspecto de la realización del estudio actual, se puede preparar una comunicación de aclaración del protocolo (PCC). El Documento de PCC se comunicará al centro de investigación, a los monitores de los centros, a los gerentes locales del ensayo (LTM), a los gerentes de ensayos clínicos (CTM) y/o a las organizaciones de investigación por contrato (CRO), quienes se asegurarán de que las explicaciones del PCC sean seguidas por los investigadores.

Los centros pueden compartir el documento del PCC con los Comités de ética independientes/las juntas de revisión institucional (IEC/IRB) según las reglamentaciones locales.

Los Documentos de PCC NO deben utilizarse en lugar de las enmiendas al protocolo, pero el contenido del Documento de PCC debe incluirse en las futuras enmiendas al protocolo.

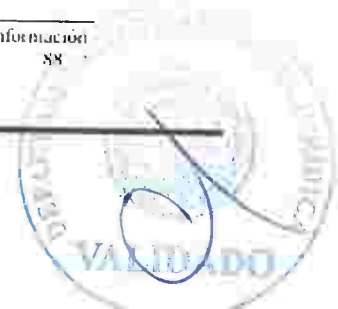
##### Enmiendas al protocolo

Ni el investigador ni el patrocinador modificarán este protocolo sin una enmienda formal del patrocinador. Todas las enmiendas al protocolo deben ser emitidas por el patrocinador, y firmadas y fechadas por el investigador. No deben implementarse enmiendas al protocolo sin la aprobación previa del IEC/la IRB, o cuando la autoridad competente relevante haya reunido evidencia para la no aceptación, excepto cuando sea necesario para eliminar peligros inmediatos para los participantes, en cuyo caso la enmienda debe presentarse de inmediato ante el IEC/la IRB y la autoridad competente relevante. La documentación de la aprobación de la enmienda por parte del investigador y el IEC/la IRB debe proporcionarse al patrocinador. Cuando los cambios impliquen únicamente aspectos logísticos o administrativos del estudio, solo es necesario notificar al IEC/la IRB (cuando se requiera).

En situaciones donde sea inevitable desviarse del protocolo durante el estudio, el investigador u otro médico a cargo de la atención se pondrán en contacto con el representante adecuado del

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

patrocinador que figura en las páginas de Información de contacto, que se proporcionarán como un documento separado. Excepto en situaciones de emergencia, este contacto debe realizarse antes de la implementación de cualquier desviación del protocolo. En todos los casos, el contacto con el patrocinador debe realizarse tan pronto como sea posible para analizar la situación y llegar a un acuerdo respecto de un curso de acción adecuado. Los datos registrados en el CRF y los documentos fuente reflejarán cualquier desviación del protocolo, y los documentos fuente describirán esta desviación y las circunstancias que la requirieron.

#### Aprobación/notificación regulatoria

Este protocolo y todas sus enmiendas deben presentarse a las autoridades regulatorias adecuadas en cada país/territorio respectivo, si corresponde. Un estudio no puede comenzar hasta que se cumpla con todos los requisitos regulatorios locales.

#### Documentación requerida previa al estudio

Los siguientes documentos deben proporcionarse al patrocinador antes del envío de la intervención del estudio al centro del estudio:

- Protocolo y enmiendas, si hubiera, firmados y fechados por el investigador principal.
- Una copia de la aprobación por escrito firmada y fechada (o sellada, según lo dispongan las reglamentaciones locales) por parte del IEC/la IRB del protocolo, las enmiendas, el FCI, todos los materiales de reclutamiento y, si corresponde, los programas de compensación para los participantes. Esta aprobación debe identificar claramente el protocolo específico por título y número, y debe estar firmada (o sellada, según lo dispongan las reglamentaciones locales) por el presidente o la persona autorizada que este designe.
- Nombre y dirección del IEC/la IRB, incluida una lista actual de los integrantes del IEC/la IRB y sus funciones, con una declaración de que es una entidad constituida y opera según las BPC y las leyes y reglamentaciones aplicables. Si se acompaña de una carta de explicación, o un equivalente, del IEC/la IRB, esta lista puede sustituirse por una declaración general. Si un investigador o un miembro del personal del centro del estudio es miembro del IEC/la IRB, debe obtenerse documentación que establezca que esta persona no participó en las deliberaciones ni en la votación/opinión del estudio.
- Aprobación o notificación de la autoridad regulatoria, si corresponde.
- Declaración firmada y fechada del investigador (p. ej., Formulario 1572 de la FDA), si corresponde.
- Documentación de las calificaciones del investigador (p. ej., curriculum vitae).
- Formulario de divulgación financiera del investigador completado por el investigador principal, cuando se requiera.
- Acuerdo del ensayo clínico firmado y fechado, que incluye el acuerdo financiero.
- Cualquier otra documentación requerida por las reglamentaciones locales.

Se deben proporcionar los siguientes documentos al patrocinador antes de la inscripción del primer participante:

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

- Formularios completados de divulgación financiera del investigador por parte de todos los subinvestigadores.
- Documentación de las calificaciones de los subinvestigadores (p. ej., curriculum vitae).
- Nombre y dirección de cualquier laboratorio local que realice análisis para el estudio y una copia fechada de los intervalos normales de laboratorio actuales para estos análisis, si corresponde.
- Documentación del laboratorio local que demuestre la competencia y la confiabilidad de los análisis (p. ej., acreditación licencia), si corresponde.

#### Comité de Ética Independiente o Junta de revisión institucional

Antes de comenzar el estudio, el investigador (o el patrocinador cuando se requiera) proporcionará al IEC/la IRB copias completas y actuales de los siguientes documentos (según lo exijan las reglamentaciones locales):

- Protocolo final y, si corresponde, enmiendas.
- FCI aprobado por el patrocinador (y cualquier otro material escrito que se entregará a los participantes).
- IB (o información equivalente) y enmiendas/anexos.
- Materiales de reclutamiento de participantes aprobados por el patrocinador.
- Información acerca de compensaciones por lesiones relacionadas con el estudio o del pago a los participantes por la participación en el estudio, si corresponde.
- Curriculum vitae del investigador o información equivalente (a menos que no se requiera, según lo documentado por el IEC/la IRB).
- Información acerca del financiamiento, el nombre del patrocinador, los socios institucionales, otros posibles conflictos de intereses e incentivos para los participantes.
- Cualquier otro documento que solicite el IEC/la IRB para cumplir con su obligación.

Este estudio se realizará solo después de que el IEC/la IRB haya otorgado la aprobación completa del protocolo final, las enmiendas (si las hubiera, excluidas las que son solo administrativas, sin consecuencias para los participantes, los datos o la realización del estudio, a menos que se requiera localmente), el FCI, los materiales de inscripción aplicables y los programas de compensación de participantes, y después de que el patrocinador haya recibido una copia de esta aprobación. Esta carta de aprobación debe estar fechada y debe identificar claramente al IEC/la IRB y a los documentos que se están aprobando.

Durante el estudio, el investigador (o el patrocinador, cuando se requiera) enviará los siguientes documentos y actualizaciones al IEC/la IRB para su revisión y aprobación, cuando corresponda.

- Enmiendas del protocolo (excluidas las que son solo administrativas, sin consecuencias para los participantes, los datos o la realización del estudio).
- Revisiones del FCI y de otros materiales escritos que se entregarán a los participantes.
- Si corresponde, materiales nuevos o revisados de reclutamiento de participantes aprobados por el patrocinador.

CONFIDENTIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

- Revisiones de la compensación por lesiones relacionadas con el estudio o del pago a los participantes por la participación en el estudio, si corresponde.
- Nuevas ediciones del IB y las enmiendas/los anexos.
- Resúmenes del estado del estudio en intervalos estipulados en las pautas del IEC/de la IRB (al menos, anualmente).
- Informes de los EA que sean serios, no enumerados/esperados y asociados con la intervención del estudio.
- Nueva información que pudiera afectar de forma negativa la seguridad de los participantes o la realización del estudio.
- Desviaciones del protocolo o cambios en este a fin de eliminar peligros inmediatos para los participantes.
- Informe de muertes de participantes bajo el cuidado del investigador.
- Notificación acerca de si un nuevo investigador es responsable del estudio en el centro.
- Informe de actualización de seguridad del desarrollo y listados en formato lineal, cuando corresponda.
- Otros requisitos del IEC/de la IRB.

Para todas las enmiendas al protocolo (excluidas las puramente administrativas, sin consecuencias para los participantes, los datos o la realización del estudio), deben presentarse de inmediato las enmiendas y las revisiones del FCI correspondientes ante el IEC/la IRB para su revisión y aprobación antes de la implementación de los cambios.

Al menos una vez al año, se solicitará al IEC/la IRB que revise y vuelva a aprobar este estudio, en los casos en que se requiera.

Al final del estudio, el investigador (o el patrocinador, cuando se requiera) notificará al IEC/la IRB acerca de la finalización del estudio.

#### Selección de países/territorios

Este estudio solo se realizará en aquellos países/territorios donde el objetivo sea lanzar o ayudar de otro modo a garantizar el acceso al producto desarrollado si persiste la necesidad del producto, a menos que se trate explícitamente como una consideración ética específica en la Sección 4.2.2. Consideraciones éticas del diseño específico del estudio.

#### Otras consideraciones éticas

Para conocer las consideraciones éticas del diseño específico del estudio, consulte la Sección 4.2.2.

#### 10.3.2. Divulgaciones financieras

Los investigadores y subinvestigadores proporcionarán al patrocinador información financiera precisa y suficiente, de conformidad con las regulaciones locales para que el patrocinador pueda presentar declaraciones de divulgación o certificación financiera precisas y completas ante las autoridades regulatorias correspondientes. Los investigadores son responsables de proporcionar

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



información sobre los intereses financieros durante el estudio y durante 1 año después de la finalización del estudio.

Consulte Documentación requerida previa al estudio (más arriba) para ver los detalles sobre la divulgación financiera.

### 10.3.3. Proceso del consentimiento informado

Cada participante (o un representante legalmente autorizado) debe otorgar su consentimiento de acuerdo con los requisitos locales, después de que se le haya explicado por completo la naturaleza del estudio. Los FCI deben firmarse antes de realizar cualquier actividad relacionada con el estudio. Los FCI que se utilizan deben estar aprobados por el patrocinador y por el IEC/la IRB que se encarga de la revisión y deben estar en un idioma que el participante pueda leer y comprender. El consentimiento informado debe estar de acuerdo con los principios que dieron origen a la Declaración de Helsinki, las pautas actuales del ICH y las BPC, los requisitos reguladores que correspondan y la política del patrocinador.

Antes de la inscripción en el estudio, el investigador o un integrante autorizado del personal del centro del estudio deben explicar a los posibles participantes o sus representantes legalmente autorizados los objetivos, los métodos, los beneficios que se prevén razonablemente, los posibles peligros del estudio y cualquier molestia que la participación en el estudio pudiera implicar. Se informará a los participantes que su participación es voluntaria y que, en cualquier momento, pueden retirar su consentimiento relativo a la participación. Se les informará que, si eligen no participar, esto no afectará la atención que recibirán para el tratamiento de su enfermedad. Se informará a los participantes que existen tratamientos alternativos disponibles en caso de negarse a participar y que tal negativa no perjudicará su futuro tratamiento. Por último, se les informará que el investigador mantendrá un registro de identificación de los participantes con propósitos de seguimiento a largo plazo, si es necesario, y que las autoridades sanitarias y el personal autorizado del patrocinador podrán acceder a sus registros médicos sin violar la confidencialidad del participante, en la medida que lo permitan las leyes o reglamentaciones que correspondan. Al firmar el FCI, el participante o el representante legalmente autorizado está autorizando dicho acceso. También denota que el participante acepta permitir que su médico del estudio vuelva a ponerse en contacto con el participante para la finalidad de obtener el consentimiento para evaluaciones de seguridad adicionales, y tratamientos posteriores relacionados con la enfermedad, si es necesario.

Se le brindará al participante o a su representante legalmente autorizado el tiempo suficiente para leer el FCI y tener la oportunidad de hacer preguntas. Después de esta explicación y antes de ingresar en el estudio, debe registrarse el consentimiento en forma adecuada mediante la firma y la fecha ya sea del participante en forma personal o de su representante legalmente autorizado. Después de obtener el consentimiento, debe entregarse una copia del FCI al participante.

A los participantes (solo de los EE. UU.) se les pedirá un consentimiento opcional una vez dentro de los primeros 6 meses de la aleatorización para permitir el acceso a sus datos médicos (registros médicos electrónicos, reclamos, datos de laboratorio de otros entornos de atención) desde 5 años antes de la inscripción en el estudio hasta 5 años después de la finalización del estudio utilizando procedimientos de simulación y emparejamiento (consulte la Sección 8.9). Se informará a los participantes que se puede retirar el consentimiento en cualquier momento. El

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

92

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022





JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Versión 1

patrocinador eliminará luego el token generado y cualquier dato del mundo real asociado que esté vinculado.

#### 10.3.4. Protección de datos

##### Privacidad de los datos personales

La obtención y el procesamiento de los datos personales de los participantes inscritos en este estudio estarán limitados a aquellos datos que son necesarios para cumplir con los objetivos del estudio.

Estos datos deben obtenerse y procesarse con las precauciones adecuadas, a fin de garantizar la confidencialidad y el cumplimiento con las leyes y reglamentaciones pertinentes de protección de la privacidad de los datos. Deben implementarse las medidas técnicas y organizacionales adecuadas para proteger los datos personales de divulgaciones o accesos no autorizados, destrucción accidental o ilícita y pérdida o alteración accidental. El personal del patrocinador cuyas responsabilidades requieran el acceso a los datos personales debe aceptar preservar la confidencialidad de la identidad de los participantes.

El consentimiento informado obtenido del participante (o de su representante legalmente autorizado) incluye información y, donde lo requieran las reglamentaciones correspondientes, el consentimiento explícito para el procesamiento de los datos personales y para que el investigador/la institución permita el acceso directo a sus registros médicos originales (datos/documentos fuente) para el monitoreo, la auditoría, la revisión por parte del IEC/la IRB y la inspección reguladora relacionados con el estudio. Este consentimiento informado también proporciona información que aborda la transferencia legal de datos a otras entidades y otros países.

El participante tiene derecho a solicitar acceso, a través del investigador, a sus datos personales y el derecho de solicitar la rectificación de cualquier dato incorrecto o incompleto, o bien puede hacer solicitudes relativas a sus datos personales, de acuerdo con la ley de protección de datos correspondiente. Deben tomarse medidas razonables para responder a dicha solicitud, teniendo en cuenta la naturaleza de la solicitud, las condiciones del estudio y las leyes y reglamentaciones aplicables.

En el caso de una violación de la seguridad de los datos, el patrocinador aplicará medidas para gestionar y mitigar adecuadamente los posibles efectos adversos, teniendo en cuenta la naturaleza de la violación de la seguridad de los datos, según sea necesario para abordar otras obligaciones, como notificar a las autoridades correspondientes de acuerdo con la ley de protección de datos correspondiente.

La investigación exploratoria de biomarcadores no se realiza conforme a estándares apropiados para proporcionar los datos a los participantes. Además, el patrocinador no puede tomar decisiones en cuanto a la importancia de ningún hallazgo que surja de la investigación exploratoria. Por lo tanto, los datos de investigaciones exploratorias no se devolverán a los participantes ni a los investigadores, a menos que lo exija la ley o las reglamentaciones locales. La privacidad y la confidencialidad de los datos generados en el futuro sobre las muestras

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

Handwritten signatures and initials: "J", "CB", "CAS", and a large circular stamp with illegible text.

JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

almacenadas estarán protegidas por los mismos estándares aplicables al resto de los datos clínicos.

### 10.3.5. Estructura de los comités

#### Comité ejecutivo

El CE (Executive Committee) proporcionará liderazgo académico y supervisión de la realización del ensayo, y estará compuesto por los líderes académicos del ensayo y miembros de cada compañía patrocinadora. El CE recibirá las recomendaciones del IDMC con respecto a posibles análisis adicionales o modificaciones al estudio y decidirá si deben ser aceptadas.

#### Comité directivo

El Comité Directivo (Steering Committee) estará compuesto por miembros del CE e investigadores principales adicionales de los países que participan en el estudio. El Comité Directivo apoyará al liderazgo académico y los centros del estudio, y revisará el progreso del ensayo en sus respectivos países.

#### Consejo Ejecutivo del Programa

El Consejo Ejecutivo del Programa (Program Executive Council) es el organismo que brinda supervisión y liderazgo académico en todo el programa de desarrollo clínico de milvexian. Este comité tendrá una membresía multidisciplinaria, incluido el liderazgo del CE para cada estudio.

#### Comité Independiente de Monitoreo de Datos

Un IDMC monitoreará los datos de seguridad durante este estudio, y revisará los resultados de los IA proporcionados por el grupo de apoyo estadístico y hará recomendaciones con respecto a la continuidad del estudio y el tamaño muestral de los eventos/muestras.

#### Comité de Eventos Clínicos

Un CEC independiente adjudicará los criterios de valoración de eficacia y sangrado según se define en el Manual del CEC.

#### Panel Asesor de Dermatología

El DAP, un grupo de expertos externos en dermatología, revisará y evaluará de manera independiente los datos de seguridad relacionados con los eventos adversos cutáneos de interés observados durante todo el estudio.

Los detalles de las responsabilidades completas y la conducta operativa de estos Comités se describirán en sus respectivos estatutos.

### 10.3.6. Política de publicación/divulgación de datos del estudio clínico

Toda la información, incluida, entre otras, la información acerca de milvexian o las operaciones del patrocinador (p. ej., solicitud de patentes, fórmulas, procesos de fabricación, datos científicos básicos, datos clínicos previos, información sobre la formulación) suministrada por el patrocinador al investigador y no publicada previamente, y los datos, incluidos los datos de

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

investigación exploratorios, generados como resultado de este estudio, se consideran confidenciales y son de propiedad exclusiva del patrocinador. El investigador acepta mantener la confidencialidad de esta información, usar esta información solo para realizar este estudio y no usarla con otros fines sin el previo consentimiento por escrito del patrocinador.

El investigador comprende que la información desarrollada en el estudio será usada por el patrocinador en relación con el desarrollo continuo de milvexian y, por lo tanto, puede divulgarse según se requiera a otros investigadores clínicos o a las agencias reguladoras. Para permitir el uso de la información derivada de los estudios clínicos, el investigador está obligado a proporcionar al patrocinador todos los datos obtenidos en el estudio.

Los resultados del estudio serán comunicados en un Informe de estudio clínico generado por el patrocinador y contendrá los datos de todos los centros del estudio que participaron en el estudio de acuerdo con el protocolo. Para determinar un investigador coordinador para el estudio, se utilizarán el desempeño en la inscripción o la experiencia específica relacionada con la naturaleza y los parámetros de evaluación clave del estudio. Los resultados de los análisis exploratorios realizados después de que se haya publicado el Informe de estudio clínico se incluirán en un informe por separado y no se requerirá una revisión del Informe de estudio clínico.

Los identificadores de participantes del estudio no se utilizarán en la publicación de los resultados. Cualquier trabajo creado en conexión con la realización del estudio y contenido en los datos que pueda beneficiarse de la protección del derecho de autor (excepto cualquier publicación del investigador, tal como se indica a continuación) será propiedad del patrocinador como autor y propietario del derecho de autor en dicho trabajo.

De modo coherente con las pautas de las Buenas prácticas de publicación y del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), el patrocinador tendrá derecho a publicar dichos datos e información primarios (multicéntricos) sin la aprobación del investigador. El investigador tiene el derecho de publicar datos específicos del centro del estudio después de que se publiquen los datos principales. Si un investigador desea publicar información del estudio, debe proporcionar una copia del manuscrito al patrocinador para su revisión, al menos 60 días antes de la entrega para la publicación o la presentación. Se dispondrá la realización de revisiones expeditas para los resúmenes, presentaciones de pósters u otros materiales. Si lo solicita el patrocinador por escrito, el investigador suspenderá dicha publicación durante un máximo de 60 días adicionales a fin de permitir que se presente una solicitud de patente. En caso de que surjan cuestiones respecto de la integridad científica o el cumplimiento con la reglamentación, el patrocinador revisará dichas cuestiones con el investigador. El patrocinador no ordenará modificaciones al contenido científico y no tiene derecho a suprimir información. Para los diseños de estudios multicéntricos y enfoques de subestudios, los resultados secundarios, en general, no deben publicarse antes de que se hayan publicado los criterios de valoración primarios de un estudio. De manera similar, los investigadores reconocerán la integridad de un estudio multicéntrico al no presentar para su publicación datos derivados de un centro del estudio individual hasta que se hayan presentado para su publicación los resultados combinados del estudio completado, en el término de 18 meses después de la fecha de fin del estudio, o hasta que el patrocinador confirme que no se publicará el estudio multicéntrico. La autoría de las publicaciones que resulten de este estudio se basará en las pautas de autoría, como aquellas

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 95

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



descritas en las Recomendaciones del ICMJE para la realización, informe, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas, que establecen que los autores nombrados deben haber realizado una contribución significativa a la concepción o al diseño del trabajo; o la adquisición, el análisis, o la interpretación de los datos para el trabajo; y redactó el trabajo o revisó de manera crítica el contenido intelectual importante; y considerando la aprobación final de la versión que se publicará; y aceptó ser responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que todas las preguntas relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y se resuelvan correctamente.

**Registro de estudios clínicos y divulgación de resultados**

El patrocinador registrará y divulgará los resultados provisionales de estudios clínicos según lo requiera la ley. La divulgación de los resultados del estudio se realizará después de que finalice el estudio, a fin de garantizar que los análisis estadísticos sean relevantes.

**10.3.7. Aseguramiento de la calidad de los datos**

**Control de calidad/Aseguramiento de la calidad de los datos**

Los pasos que se deben seguir para garantizar la exactitud y la confiabilidad de los datos incluyen la selección de investigadores calificados y centros del estudio apropiados, la revisión de los procedimientos del protocolo con el investigador y el personal del centro del estudio antes del estudio, las visitas periódicas de monitoreo por parte del patrocinador y la transmisión directa de datos clínicos de laboratorio desde un laboratorio central a la base de datos del patrocinador. Se proporcionarán instrucciones por escrito para la obtención, el manejo, el almacenamiento y el envío de las muestras.

El patrocinador podrá revisar el CRF para verificar que sea exacto y que esté completo durante las visitas de monitoreo en el centro y después de la transmisión al patrocinador; cualquier discrepancia se resolverá con el investigador o la persona designada, según corresponda. Después de la carga de datos en la base de datos del estudio, se los verificará para determinar su precisión y coherencia con las fuentes de los datos.

Antes del comienzo del estudio, se proporcionarán las pautas para completar el CRF y se las revisará con el personal del centro del estudio.

**10.3.8. Cómo completar el formulario de informe de caso**

El patrocinador prepara y proporciona los formularios de informe de caso para cada participante en un formato electrónico. Todos los datos en relación con el estudio deben registrarse en los CRF. Todas las entradas, correcciones y modificaciones del CRF deben ser realizadas por el investigador o el personal del centro del estudio autorizado. El investigador debe verificar que todas las entradas de datos en el CRF sean precisas y correctas.

El personal del centro del estudio transcribirá los datos del estudio de los documentos fuente a un CRF electrónico, si corresponde. Los datos específicos del estudio se transmitirán de forma segura al patrocinador. Pueden utilizarse planillas para el registro de algunos datos a fin de facilitar el proceso de completar el CRF. Estas planillas pasarán a ser parte de los documentos fuente del participante. Los datos deben ingresarse en los CRF en inglés. El CRF se debe completar tan pronto como sea posible después de una visita del participante, y los formularios

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 96

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

4

*[Handwritten signature]*

*CMS*



deben estar disponibles para su revisión en la siguiente visita de monitoreo programada. Todas las mediciones participativas (p. ej., información acerca de la escala de dolor u otros cuestionarios) serán completadas por la misma persona que hizo las determinaciones de valores iniciales, siempre que sea posible.

De ser necesario, las consultas se generarán en la herramienta eDC. Si se requieren correcciones en un CRF después de la entrada inicial en el CRF, esto puede realizarse de cualquiera de las siguientes maneras:

- El investigador y el personal del centro del estudio pueden hacer correcciones en la herramienta eDC como iniciativa propia o como respuesta a una autoconsulta (generada por la herramienta eDC).
- El patrocinador o el delegado del patrocinador pueden generar una consulta para que la resuelvan el investigador y el personal del centro del estudio.

### 10.3.9. Documentos fuente

Como mínimo, se debe disponer de documentos fuente que coincidan en cuanto al tipo y nivel de detalle con los documentos habitualmente registrados en el centro del estudio como base para la atención médica estándar, para lo siguiente: identificación del participante, elegibilidad e identificación del estudio; análisis del estudio y fecha de firma del consentimiento informado; fechas de las visitas; resultados de los parámetros de seguridad y eficacia, según lo requiera el protocolo; registro de todos los EA y seguimiento de EA; medicamentos concomitantes; registros de recepción/entrega/devolución de la intervención; información acerca de la administración de la intervención del estudio; fecha de finalización del estudio y motivo de la discontinuación anticipada de la intervención del estudio o retro del estudio, si corresponde.

El autor de una entrada en los documentos fuente debe ser identificable. Dado que los resultados informados por el paciente (PRO) son informes del estado de salud de un paciente que se obtienen directamente del paciente, sin la interpretación por parte de un médico u otra persona, las respuestas a las mediciones del PRO ingresadas por los participantes del estudio en los registros fuente no pueden ser invalidadas por el personal del centro ni por los investigadores.

Los detalles específicos requeridos como datos fuente para el estudio y los métodos de recopilación de los datos fuente se revisarán con el investigador antes del estudio y se describirán en las pautas de monitoreo (u otro documento equivalente).

Los siguientes datos podrán registrarse directamente en el CRF y serán considerados como datos fuente.

- Raza.
- Presión arterial y pulso
- Estatura y peso
- Detalles del examen físico
- Escalas y evaluaciones completadas por el investigador PRO Datos de economía de la salud

Los requisitos mínimos de documentación fuente para la Sección 5.1, Criterios de inclusión y la Sección 5.2, Criterios de exclusión (que especifican la necesidad de historial médico documentado) son los siguientes:

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 97

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



- Carta de derivación del médico tratante
- Historial completo de las notas médicas en el centro.
- Resúmenes de alta hospitalaria.

Los criterios de inclusión y exclusión que no requieran historial médico documentado deben ser verificados por lo menos por una entrevista con el participante u otra evaluación requerida por el protocolo (p. ej., examen físico, evaluación de laboratorio) y documentados en los documentos fuente.

Se puede utilizar un sistema fuente electrónico, que contiene datos tradicionalmente conservados en un registro del hospital o clínica, para documentar la atención médica (p. ej., los documentos fuente electrónicos) así como los campos de datos específicos del estudio clínico según lo determinado por el protocolo. Estos datos son extraídos electrónicamente para su uso por el patrocinador. Si se utiliza una fuente electrónica, las referencias hechas al CRF en el protocolo incluyen el sistema de fuente electrónica, pero la información recopilada a través de la fuente electrónica puede no limitarse a la que se encuentra en el CRF.

**10.3.10. Monitoreo**

El patrocinador utilizará una combinación de técnicas de monitoreo central, remoto, o en el centro para monitorear este estudio.

El patrocinador realizará las visitas de monitoreo en el centro con la frecuencia que sea necesaria. El monitor registrará las fechas de las visitas en un registro de visitas al centro del estudio que se guardará en el centro del estudio. La primera visita posterior a la iniciación se hará tan pronto como sea posible después de que haya comenzado la inscripción. En estas visitas, el monitor comparará los datos ingresados en los CRF con los documentos fuente (p. ej., registros médicos del hospital la clínica el consultorio del médico), se puede revisar una muestra. La naturaleza y la ubicación de todos los documentos fuente estarán identificadas para garantizar que todas las fuentes de datos originales requeridas para completar el CRF sean conocidas por el patrocinador y el personal del centro del estudio, y que sean accesibles para su verificación por parte del contacto del centro del estudio del patrocinador. Si se mantienen registros electrónicos en el centro del estudio, el método de verificación debe analizarse con el personal del centro del estudio.

Debe permitirse el acceso directo a los documentos fuente (registros médicos) con el propósito de verificar que los datos registrados sean coherentes con los datos fuente originales. Los hallazgos a partir de esta revisión se analizarán con el personal del centro del estudio. El patrocinador espera que, durante las visitas de monitoreo, el personal relevante del centro del estudio se encuentre disponible, los documentos fuente estén accesibles y se proporcione un entorno adecuado para la revisión de los documentos relacionados con el estudio. El monitor se reunirá con el investigador de forma regular durante el estudio a fin de realizar comentarios acerca de la realización del estudio.

Además de las visitas de control en el centro, pueden realizarse contactos en forma remota. Se espera que, durante estos contactos remotos, el personal del centro del estudio esté disponible para proporcionar una actualización del progreso del estudio en el centro.

CONFIDENTIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**10.3.11. Auditorías en el centro**

Los representantes del departamento de aseguramiento de la calidad clínica del patrocinador pueden visitar el centro del estudio en cualquier momento, durante el estudio o después de la finalización de este, a fin de realizar una auditoría del estudio en cumplimiento con las pautas reguladoras y la política de la compañía. Estas auditorías requerirán el acceso a todos los registros del estudio, incluidos los documentos fuente, para la inspección. Sin embargo, debe respetarse la privacidad del participante. El investigador y el personal del centro del estudio son responsables de estar presentes y disponibles para consultas durante las visitas de auditoría programadas al centro del estudio de forma rutinaria, realizadas por el patrocinador o las personas que este designe.

Asimismo, agentes de cualquier organismo regulador pueden realizar procedimientos de auditoría similares, ya sea como parte de un programa nacional de cumplimiento de las BPC o para revisar los resultados de este estudio a fin de respaldar un sometimiento regulatorio. El investigador debe notificar de inmediato al patrocinador si ha sido contactado por una agencia reguladora respecto de una futura inspección.

**10.3.12. Conservación de los registros**

En cumplimiento con las pautas del ICH/BPC, el investigador/la institución mantendrá todos los CRF y todos los documentos fuente que respalden los datos recopilados de cada participante, así como todos los documentos del estudio especificados en la Sección 8 del ICH/BPC, Documentos esenciales para realizar un ensayo clínico, y todos los documentos del estudio especificados por el (los) requisito(s) regulatorio(s) aplicable(s). El investigador/la institución tomará medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos.

Los documentos esenciales deben conservarse durante, al menos, 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región del ICH y hasta que no haya solicitudes de comercialización pendientes o contempladas en una región del ICH o hasta que hayan transcurrido, al menos, 2 años desde la interrupción formal del desarrollo clínico del producto en investigación. Estos documentos serán retenidos por un periodo más extenso si lo requieren los requisitos regulatorios pertinentes o un acuerdo con el patrocinador. Es responsabilidad del patrocinador informar al investigador/la institución respecto del momento en que ya no sea necesario conservar estos documentos.

Si el investigador responsable se jubila, se traslada o, por otros motivos, se retira de la responsabilidad de mantener los registros del estudio, la custodia debe transferirse a una persona que acepte la responsabilidad. Debe notificarse al patrocinador por escrito acerca del nombre y la dirección del nuevo custodio. En ningún caso el investigador debe trasladar ni desechar ningún documento del estudio antes de haber obtenido la aprobación por escrito del patrocinador.

Si es necesario para el patrocinador o para la autoridad regulatoria adecuada revisar cualquier documentación en relación con este estudio, el investigador/la institución debe permitir el acceso a dichos informes.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 99



**10.3.13. Inicio y cierre del estudio y del centro****Primer acto de inscripción**

La selección del primer sujeto se considera el primer acto de inscripción y pasa a ser la fecha de inicio del estudio.

**Terminación del estudio/del centro de estudio**

El patrocinador se reserva el derecho de cerrar el centro del estudio o de dar por terminado el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, a su exclusivo criterio. Los centros del estudio serán cerrados después de la finalización del estudio. Un centro del estudio se considera cerrado cuando se hayan recopilado todos los documentos requeridos y los suministros del estudio, y se haya realizado una visita de cierre del centro del estudio.

El investigador puede iniciar el cierre del centro del estudio en cualquier momento, siempre y cuando exista una causa razonable y se dé aviso de la intervención planificada con la suficiente anticipación.

Los motivos del cierre anticipado de un centro del estudio por parte del patrocinador o del investigador pueden incluir, entre otros, los siguientes:

- El incumplimiento del protocolo, los requisitos del IEC/la IRB o de las autoridades sanitarias locales, los procedimientos del patrocinador o las pautas de las BPC por parte del investigador.
- La inscripción inadecuada de participantes por parte del investigador.
- La discontinuación del desarrollo de la intervención del estudio.

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EL, U.C según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022





#### 10.4. Apéndice 4: Eventos adversos, eventos adversos graves, quejas sobre la calidad del producto y otros informes de seguridad: Definiciones y procedimientos de registro, evaluación, seguimiento y presentación de informes

Utilice las definiciones y los procedimientos de la Organización Internacional de Normalización (ISO) detallados en el Apéndice 4: Eventos adversos, efectos adversos del dispositivo, eventos adversos serios, efectos adversos serios del dispositivo, efectos adversos serios imprevistos del dispositivo y deficiencias del dispositivo: Definición y procedimientos de registro, evaluación, seguimiento y presentación de informes en estudios de dispositivos médicos

##### 10.4.1. Definiciones y clasificaciones de eventos adversos

###### Evento adverso

Un EA es cualquier episodio médico negativo en un participante de un estudio clínico al que se le administra un producto medicinal (en investigación o que no está en investigación). Un EA no necesariamente tiene una relación causal con la intervención. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo (incluido un hallazgo anormal), síntoma o enfermedad desfavorable y no planificado, asociado transitoriamente con el uso de un producto medicinal (en investigación o que no está en investigación), ya sea que esté relacionado o no con el producto medicinal (en investigación o que no está en investigación). (Definición según el Consejo Internacional para la Armonización [ICH]).

Esto incluye cualquier episodio que sea nuevo en el inicio o que empeore en intensidad o frecuencia con respecto al estado inicial, o resultados anormales de procedimientos diagnósticos, incluidas anomalías en análisis de laboratorio.

Nota: El patrocinador recopila EA a partir de la firma del ICF (consulte Todos los eventos adversos en la Sección 8.3.1, Período y frecuencia de recopilación de información sobre eventos adversos y eventos adversos serios, para conocer el momento del último registro de EA).

###### Evento adverso serio

Un EAS en función de las pautas del ICH y la UE acerca de farmacovigilancia para productos farmacéuticos para uso humano es cualquier episodio médico negativo que, en cualquier dosis:

- Provoca la muerte.
- Pone en riesgo la vida.  
(El participante estaba en riesgo de muerte en el momento del evento. No se refiere a un evento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más grave).
- Requiere hospitalización de la paciente o prolongación de una hospitalización existente.
- Provoca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Es una alteración congénita/un defecto de nacimiento.
- Es una transmisión sospechada de un agente infeccioso a través de un producto farmacéutico.
- Es importante desde el punto de vista médico.\*

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA).



\*Se debe usar criterio médico y científico al decidir si un informe urgente también es apropiado en otras situaciones, como eventos médicos importantes que tal vez no representen un riesgo para la vida en lo inmediato ni deriven en la muerte u hospitalización, pero que pueden poner en peligro al participante o pueden requerir intervención a fin de prevenir uno de los otros resultados enumerados en la definición anterior. Estas situaciones, por lo general, deben ser consideradas serias.

**Evento adverso no enumerado (inesperado)/Información de seguridad de referencia**

Un EA se considera como no enumerado si es de naturaleza o intensidad no coherente con la información de seguridad de referencia correspondiente del producto. Para milvexian, la expectativa de un EA se determinará según esté incluido o no en el IB. Para la terapias antiplaquetarias del estándar de atención con autorización de comercialización, la previsibilidad de un EA se determinará según si se enumera o no en el prospecto/resumen de las características del producto.

**10.4.2. Definiciones de atribución**

**Evaluación de la causalidad**

La relación causal con la intervención del estudio es evaluada por el investigador. Se debe usar la siguiente selección para evaluar todos los EA.

**Relacionados**

Hay una relación causal razonable entre la administración de la intervención del estudio y el EA.

**No relacionados**

No hay una relación causal razonable entre la administración de la intervención del estudio y el EA.

El término "relación causal razonable" significa que existe evidencia para respaldar una relación causal.

**10.4.3. Criterios de gravedad**

Se realizará una evaluación del grado de gravedad utilizando los siguientes descriptores categóricos generales:

**Leve:** conciencia de síntomas que se toleran con facilidad, causan molestias mínimas y no interfieren con las actividades cotidianas.

**Moderado:** presencia de molestia suficiente como para interferir en las actividades normales.

**Grave:** dificultad extrema que causa un deterioro significativo del funcionamiento o incapacidad. No permite realizar las actividades cotidianas habituales.

El investigador debe aplicar su criterio clínico al evaluar la gravedad de los eventos que el participante no experimente de forma directa (p. ej., anomalías de laboratorio).

4

923

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA)

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



**10.4.4. Situaciones especiales de informe**

Los eventos de interés de seguridad sobre una intervención del estudio del patrocinador en un estudio intervencionista que pueden requerir informe expeditivo o evaluación de seguridad incluyen, entre otros, los siguientes:

- Sobredosis de la intervención del estudio del patrocinador.
- Sospecha de abuso/ mal uso de una intervención del estudio del patrocinador.
- Exposición accidental u ocupacional a una intervención del estudio del patrocinador.
- Error de medicamento, error de medicamento interceptado, o error de medicamento potencial, que involucre un producto medicinal de Johnson & Johnson (con o sin exposición del paciente al producto medicinal de Johnson & Johnson, p. ej., confusión con el nombre del producto, confusión con la etiqueta del producto, o errores de entrega o de prescripción interceptados).
- Exposición a una intervención del estudio del patrocinador mediante la lactancia.
- Informe de embarazo de una participante o de la(s) pareja(s) de un participante.

Las situaciones de informe especiales se deben registrar en el CRF. Cualquier situación de informe especial que cumpla con los criterios de un EAS se debe registrar en la página de EAS del CRF.

**10.4.5. Procedimientos****Todos los eventos adversos**

Todos los EA, independientemente de su gravedad, intensidad o presunta relación con la intervención del estudio, deben registrarse utilizando terminología médica en el documento fuente y en el CRF. Cuando sea posible, deben proporcionarse diagnósticos cuando los signos y los síntomas se deban a una etiología común (p. ej., la tos, la secreción nasal fluida, los estornudos, el dolor de garganta y el resfriado común deben informarse como "infección de las vías respiratorias superiores"). Los investigadores deben registrar en el CRF su opinión respecto de la relación del EA con el tratamiento del estudio. Todas las medidas requeridas para el manejo de EA deben registrarse en el documento fuente e informarse de acuerdo con las instrucciones del patrocinador.

Para todos los estudios con una fase ambulatoria, incluidos los estudios abiertos, se le debe proporcionar al participante una "tarjeta (del estudio) para billetera" y se le debe indicar que lleve consigo esta tarjeta durante todo el estudio que indique lo siguiente:

- Número del estudio.
- Declaración, en el (los) idioma(s) local(es), de que el participante está participando en un estudio clínico
- Nombre y número de teléfono de contacto durante las 24 horas del investigador.
- Nombre y número de teléfono de contacto durante las 24 horas del patrocinador local (solo para el personal médico).
- Número de centro.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 103

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



- Número del participante.
- Cualquier otra información que sea necesaria para realizar una apertura del ciego de emergencia.

**Eventos adversos serios**

Debe realizarse un seguimiento de todos los EAS que no se han resuelto hacia el final del estudio o después de la interrupción de la participación del participante en el estudio, hasta que ocurra alguna de las siguientes posibilidades:

- El evento se resuelve.
- El evento se estabiliza.
- El evento regresa al nivel inicial, si se encuentra disponible un valor/estado inicial.
- El evento puede atribuirse a agentes distintos de la intervención del estudio o a factores no relacionados con la realización del estudio.
- Es poco probable que se pueda obtener información adicional (negativa del participante o del profesional de atención médica a proporcionar información adicional, sujeto perdido para el seguimiento después de demostrar diligencia debida con los esfuerzos de seguimiento).

Cualquier evento (que no se un criterio de valoración) que requiera hospitalización (o prolongación de la hospitalización) que ocurra durante la participación en el estudio debe informarse como EAS.

**10.4.6. Manejo de quejas sobre la calidad del producto**

**Definición**

Una queja sobre la calidad del producto (PQC) se define como cualquier sospecha de un defecto del producto relacionado con la fabricación, el etiquetado o el envasado, es decir, cualquier insatisfacción relacionada con la identidad, la calidad, la durabilidad, la confiabilidad o el desempeño de un producto distribuido, incluida la integridad del etiquetado, el sistema de entrega del fármaco o la integridad del envase. Una PQC puede tener un impacto en la seguridad y la eficacia del producto. Además, incluye cualquier queja técnica, definida como cualquier queja que indica un posible problema de calidad durante la fabricación, el envasado, las pruebas de liberación, el monitoreo de la estabilidad, la preparación de la dosis, el almacenamiento o la distribución del producto o el sistema de administración del producto.

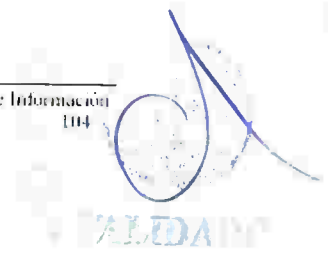
**Procedimientos**

El personal del centro del estudio debe informar al patrocinador todas las PQC iniciales en el término de 24 horas después de tomar conocimiento del evento.

Una muestra del producto sospechado debe mantenerse bajo las condiciones correctas de almacenamiento hasta que se reciba una solicitud de envío por parte del patrocinador.

9

C.M.S.



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Emenda 1

**10.4.7. Contacto con el patrocinador respecto de la calidad del producto**

En las páginas de Información de contacto, que se proporcionarán en un documento por separado, se enumeran los nombres (y los números de teléfono correspondientes) de las personas a quienes se debe contactar con respecto a cuestiones de seguridad, PQC o preguntas acerca del estudio.

4

CB

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 105  
Estado. Aprobado, fecha. 2 de noviembre de 2022



**10.5. Apéndice 5: Guía sobre anticonceptivos y métodos de barrera**

Los participantes deben seguir las medidas de anticoncepción según se describe en la Sección 5.1, Criterios de inclusión. La información sobre el embarazo se recopilará e informará como se indica en la Sección 8.3.5, Embarazo y en el Apéndice 4: Eventos adversos, eventos adversos graves, quejas sobre la calidad del producto y otros informes de seguridad: Definiciones y procedimientos de registro, evaluación, seguimiento y presentación de informes.

**Definiciones****Mujer con capacidad de concebir (WOCBP)**

Una mujer se considera fértil después de la menarca y hasta el estado posmenopáusico, a menos que sea estéril de forma permanente (ver a continuación).

**Mujer sin capacidad de concebir**

- **Premenárquica**

El estado premenárquico es aquel en el cual aún no ocurrió la menarca.

- **Posmenopáusica**

El estado posmenopáusico se define como ausencia de períodos menstruales durante 12 meses, sin una causa médica alternativa. Un nivel alto de hormona folículoestimulante (FSH) ( $>40$  UI/l o mUI/ml) en el rango posmenopáusico se puede usar para confirmar el estado posmenopáusico en las participantes de sexo femenino que no usan anticonceptivos hormonales ni terapia de reemplazo hormonal (HRT), sin embargo, en ausencia de 12 meses de amenorrea, una única medición de FSH no es suficiente.

Si existe alguna duda acerca del estado menopáusico en participantes de sexo femenino que reciben HRT, la participante de sexo femenino deberá usar uno de los métodos anticonceptivos hormonales que no contengan estrógenos altamente eficaces si desea continuar con la HRT durante el estudio.

- **Estéril de forma permanente (para los fines de este estudio)**

Los métodos de esterilización permanentes incluyen histerectomía, o salpingectomía bilateral, u ooforectomía bilateral.

Tiene anomalías congénitas que provocan esterilidad.

Nota: Si la capacidad de concebir cambia después del inicio del estudio (p. ej., una participante de sexo femenino premenárquica experimenta la menarca) o el riesgo de embarazo cambia (p. ej., una participante de sexo femenino que no es heterosexualmente activa se vuelve activa), la participante de sexo femenino debe comenzar a usar un método anticonceptivo altamente eficaz, según se describe en los criterios de inclusión.

El uso de anticonceptivos (control de la natalidad) por parte de los participantes de sexo masculino o las participantes de sexo femenino debe ser coherente con las regulaciones locales con respecto a los métodos anticonceptivos aceptables para quienes participan en estudios clínicos.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en F.I. U.U. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 106

Estado: Aprobado; fecha: 2 de noviembre de 2022



Las tasas de fracaso de uso típicas pueden diferir cuando los métodos se usan de forma consistente y correcta. El uso debe ser coherente con las reglamentaciones locales con respecto al uso de métodos anticonceptivos para participantes de estudios clínicos.

**Ejemplos de anticonceptivos**

<p><b>LOS EJEMPLOS DE ANTICONCEPTIVOS* PERMITIDOS PARA PARTICIPANTES DE SEXO MASCULINO O FEMENINO DURANTE EL ESTUDIO INCLUYEN LOS SIGUIENTES:</b></p>
<p><b>INDEPENDIENTES DE LA USUARIA</b>  <b>Métodos altamente eficaces que no dependen de la usuaria</b> Tasa de fracaso &lt; 1% por año cuando se usan de forma sistemática y correcta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonceptivos hormonales implantables que solo contienen progestageno asociados con la inhibición de la ovulación<sup>1</sup></li> <li>• Dispositivo intrauterino (DIU)</li> <li>• Sistema intrauterino de liberación de hormonas (SIU)</li> <li>• Cierre de trompas (p. ej., oclusión tubárica bilateral, ligadura de trompas bilateral)</li> <li>• Pareja azoospermica (vasectomizada o debido a causa médica)  <i>(Una pareja vasectomizada es un método anticonceptivo sumamente eficaz siempre que la pareja sea la única pareja sexual de la mujer con capacidad de concebir y que se haya confirmado la ausencia de espermatozoides. De lo contrario, debe usarse un método anticonceptivo adicional altamente eficaz. El ciclo de espermatogénesis es de aproximadamente 74 días).</i></li> </ul>
<p><b>DEPENDIENTES DE LA USUARIA</b>  <b>Métodos altamente eficaces que dependen de la usuaria</b> Tasa de fracaso de &lt; 1% por año cuando se usan de forma sistemática y correcta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonceptivos hormonales combinados (que contienen estrógeno y progestágeno) asociados con la inhibición de la ovulación<sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- orales</li> <li>- intravaginales</li> <li>- transdérmicos</li> <li>- inyectables</li> </ul> </li> <li>• Anticonceptivos hormonales solo con progestágeno asociados con inhibición de la ovulación<sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- orales</li> <li>- inyectables</li> </ul> </li> <li>• Abstinencia sexual  <i>(La abstinencia sexual se considera un método muy eficaz solo si es definida como abstenerse de relaciones sexuales heterosexuales durante todo el periodo de riesgo asociado con la intervención del estudio. Se necesita evaluar la confiabilidad de la abstinencia sexual en relación con la duración del estudio y el estilo de vida preferido y habitual del participante)</i></li> </ul>
<p><b>NO SE PERMITE COMO ÚNICO MÉTODO ANTICONCEPTIVO DURANTE EL ESTUDIO (no se considera altamente eficaz: tasa de fracaso de ≥1 % por año)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonceptivos hormonales orales con progestágeno solamente, en los que la inhibición de la ovulación no es el principal método de acción</li> <li>• Preservativo masculino o femenino, con o sin espermicida<sup>2</sup></li> <li>• Capuchón cervical, diafragma o esponja con espermicida.</li> <li>• Combinación de condón masculino con capuchón, diafragma o esponja con espermicida (métodos de doble barrera).<sup>2</sup></li> </ul>

↑

CB

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE, UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 107

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



INJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Emenda 1

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstinencia periódica (métodos de calendario, simotermico o posovulación).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retiro (interrupcion del coito)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espermicidas solos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metodo de amenorrea de la lactancia (LAM)</li> </ul>
<p>a) Las tasas de fracaso de uso típicas pueden diferr entre los usuarios cuando se usa en forma constante y correcta. El uso debe ser coherente con las reglamentaciones locales con respecto al uso de métodos anticonceptivos para participantes de estudios clínicos.</p> <p>b) Los anticonceptivos hormonales pueden ser susceptibles a la interacción con la intervención del estudio. lo cual puede reducir la eficacia del metodo anticonceptivo. Además, se debe considerar si los anticonceptivos hormonales pueden interactuar con la intervención del estudio.</p> <p>c) El condón masculino y el condón femenino no se deben usar juntos (debido al riesgo de fracaso a causa de la fricción)</p>

d

CONFIDENTIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU. según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 108  
Estado Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



C/20



**10.6. Apéndice 6: Realización del estudio durante un desastre natural/alteración considerable/pandemia****GUÍA SOBRE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DURANTE UN DESASTRE NATURAL/ALTERACIÓN CONSIDERABLE/PANDEMIA**

Se reconoce que un desastre natural/alteración considerable/pandemia puede tener un impacto en la ejecución de este estudio clínico debido, por ejemplo, al aislamiento o la cuarentena de los participantes y del personal del centro del estudio; las restricciones en el transporte y/o el acceso limitado a los lugares públicos, incluidos hospitales; personal del centro que no esté disponible, esté aislado o sea reasignado a tareas esenciales.

El patrocinador está ofreciendo opciones para la atención relacionada con el estudio de los participantes, en caso de alteración de la ejecución del estudio. Esta orientación no reemplaza ningún requisito local o gubernamental ni el criterio clínico del investigador en cuanto a la protección de la salud y el bienestar de los participantes y del personal del centro. Si, en algún momento, el traslado de un participante al centro del estudio se considera peligroso, se puede interrumpir la participación en el estudio y realizar el seguimiento del estudio. Si fuera necesario interrumpir la participación en el estudio, se seguirán los procedimientos descritos en el protocolo para interrumpir la intervención del estudio.

Si debido al resultado de desastre natural/alteración considerable/pandemia las visitas programadas no puedan realizarse en persona en el centro del estudio, serán realizadas, en la medida de lo posible, de forma virtual o remota, o serán postergadas hasta el momento en que se puedan reanudar las visitas en el centro. En cada contacto, los participantes serán entrevistados para recopilar datos de seguridad. Las evaluaciones de los criterios clave de valoración de la eficacia se deben realizar en la medida que sean necesarias y factibles. También se interrogará a los participantes sobre su estado de salud general para cumplir con los requisitos del examen físico.

Debe hacerse todo lo posible para cumplir con las evaluaciones especificadas en el protocolo para los participantes que reciben la intervención del estudio, incluido el seguimiento. Las modificaciones a las evaluaciones requeridas por el protocolo pueden permitirse después de consultar con el participante, el investigador y el patrocinador. Las evaluaciones y/o visitas omitidas se registrarán en el sistema de gestión del ensayo clínico para desviaciones del protocolo. Las interrupciones de las intervenciones del estudio y el retiro del estudio deben documentarse con el prefijo "relacionado con desastre natural/alteración considerable/pandemia" en el CRF.

El patrocinador seguirá monitoreando la ejecución y el progreso del estudio clínico, y todo cambio se comunicará a los centros y a las autoridades sanitarias de acuerdo con la orientación local. Las modificaciones hechas en la ejecución del estudio como resultado de desastre natural/alteración considerable se deben resumir en el informe de estudio clínico.

Si el participante tiene un resultado positivo para la enfermedad de la pandemia, el investigador debe comunicarse con el director médico responsable del patrocinador a fin de analizar los planes para la administración de la intervención, la realización de evaluaciones y el seguimiento del estudio. Las modificaciones hechas en la ejecución del estudio como resultado de desastre natural/alteración considerable/pandemia se deben resumir en el informe de estudio clínico.

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 109

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



10.7. Apéndice 7: Escalas clínicas

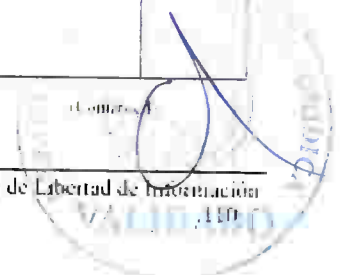
10.7.1. NIHSS

NIH Stroke Scale		
Instructions	Scale Definition	Score
<p><b>Ic. Level of consciousness:</b> The investigator must choose a response even if a full evaluation is prevented by such things as an unconscious patient, language barrier, or motor weakness. For grades 3-5, it is scored only if the patient makes no movement to either reflexive positioning in response to noxious stimulation.</p>	<p>0= Alert, keenly responsive                      1= Not alert, but arousable by noxious stimulation to obey, answer, or respond                      2= Not alert, requires repeated stimulation or guard, or is aroused and requires steady or painful stimulation to make movements that are scripted                      3= Responds only to the reflex reaction to noxious stimulation; totally unresponsive if facial, areflexic</p>	
<p><b>Id. LOC Questions:</b> The patient is asked one memory and one language question. The answer must be correct; there is no partial credit for being close. Anxious and glib patients who do not comprehend the questions will score 0. Patients unable to speak because of motor weakness, intubation, orotracheal intubation, or severe aphasia will score 0. Patients with severe aphasia will score 0. Other problems not secondary to aphasia will score a "1". It is important that only the initial answer be graded, and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues.</p>	<p>0= Answers both questions correctly                      1= Answers one question correctly                      2= Answers neither question correctly</p>	
<p><b>Ie. LOC Commands:</b> The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-parietic hand. Success on both the one-step command if the hands cannot be used. Failure is given if an unsuccessful attempt is made but the attempt is done correctly. If the patient does not respond to commands, the task should be demonstrated to them spontaneously and have the result, i.e., follows none of the two commands. Patients with hearing impairment or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	<p>0= Performs both tasks correctly                      1= Performs one task correctly                      2= Performs neither task correctly</p>	
<p><b>Y. Best Gaze:</b> Only horizontal eye movements will be scored. Voluntary reflexive eye abduction or eye raising will be scored if unilateral or normal. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be corrected by voluntary reflexive eye abduction, the score will be "1". If a patient has an isolated peripheral nerve palsy (CN III, IV, or VI) score 0. An eye is tested in a Japanese patient. Patients with ocular muscle palsies, preexisting blindness, ocular disorder of visual acuity or field vision, be tested with the best eye available and a choice made by the investigator. Establishes eye contact and then moving about the patient to establish eye contact. If the patient fails to follow the instruction of a partial gaze palsy.</p>	<p>0= Normal                      1= Partial gaze palsy. This score is given when gaze is abnormal in one or both eyes but without evidence of unilateral total and partial eye deviation                      2= Total deviation of total gaze palsy not attributable to the oculomotor nucleus</p>	
<p><b>V. Visual:</b> Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation using finger counting or visual target as appropriate. Patient must be encouraged, but if they look in the field of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or extinction, visual field of the remaining eye is scored. Score 0 only if a element is not seen. Unilateral quadrant anopia is scored. If patients blind from any cause, score "0". Grade 0 means any abnormality (extinction) in this point. If there is extinction, patient receives a "1" and the result is used in answer question #11.</p>	<p>0= No visual loss                      1= Partial homonymous                      2= Complete homonymous                      3= Bilateral hemianopia/blind, including cortical blindness</p>	

8

4/3

CRAS



<b>NIH Stroke Scale - Continued</b>		
<p><b>4. Facial Palsy:</b> Ask the patient to smile to encourage the patient to show teeth in one cycle and close eyes. Score patients of grade 1 in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient. If facial orama (swallow, cough, hiccup, gag) or other physical barrier obscures the face, these should be scored as the extent possible.</p>	<p>0 - Normal, symmetrical movement                      1 - Minor palsy (visible but not noticeable facial asymmetry on smiling)                      2 - Partial palsy (rigid or near total paralysis of lower face)                      3 - Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face)</p>	
<p><b>5 &amp; 6. Motor Arm and Leg:</b> The limb is placed in the appropriate position, extend the arm (palms down) 90 degrees of flexion) or 45 degrees of extension and the leg 30 degrees (always tested supine). If it is scored if the arm falls before 30 seconds or the leg before 5 seconds. The splinted patient is encouraged to assist in the score and joint motion but not to assist in the score. Each limb is tested in turn beginning with the nonparetic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder or hip may the score be 0, and the examiner must clearly write the explanation for scoring as 0.</p>	<p>0 - Normal, limb holds 90 or 45 degrees for full 30 seconds                      1 - Distal limb holds 90 or 45 degrees - but drifts down before full 30 seconds, does not need hand or other support                      2 - Some effort against gravity, limb cannot hold for 30 seconds in at least 90 or 45 degrees, distal limb is held but forearm effort against gravity                      3 - No effort against gravity, limb falls                      4 - No movement                      5 - Amputation, joint fusion, etc. (p. 3)</p> <p>5a. Left Arm <input type="checkbox"/></p> <p>5b. Right Arm <input type="checkbox"/></p>	
	<p>0 - Normal, leg holds 30 degrees position for full 5 seconds                      1 - Distal leg falls to the end of the 5 second period but does not hit bed                      2 - Some effort against gravity, leg falls within 5 seconds, but has some effort against gravity                      3 - No effort against gravity, leg falls or hits immediately                      4 - No movement                      5 - Amputation, joint fusion, etc. (p. 3)</p> <p>6a. Left Leg <input type="checkbox"/></p> <p>6b. Right Leg <input type="checkbox"/></p>	
<p><b>7. Limb Ataxia:</b> This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, ensure testing is done in patient's visual field. The finger-to-nose and heel-shin tests are performed on both sides and have a score of only if present on the predominant side. Ataxia is absent in the presence of a unilateral weakness or paralysis. Only in the case of amputation or joint fusion may the item be scored 0, and the examiner must clearly write the explanation for not scoring. In case of a hardness test to touch, move from extended to flexion position.</p>	<p>0 - Absent                      1 - Present in one limb                      2 - Present in both limbs</p>	
<p><b>8. Sensory:</b> Sensation of pinprick to foot/palm when tested or withdrawal from noxious stimulus in the affected or opposite patient. Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body parts as possible (hand, leg, trunk, face) as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2 "Severe or total" should only be given if there is severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated. Stuporous and comatose patients will therefore probably score 0 or 1. The patient with bilateral stroke who has bilateral loss of sensation is scored 2. If the patient does not respond and is quadriplegic, score 2. Patients incontinent of urine are aurally scored 2 for this item.</p>	<p>0 - Normal, no sensory loss                      1 - Mild to moderate sensory loss, patient feels pinprick or loss sharpness in one affected side, or there is a loss of a part of pain with pinprick but patient is aware he/she is being touched.                      2 - Severe or total sensory loss, patient is not aware of being touched in the face, arm and leg.</p>	

4

*[Handwritten signature]*

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA)

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

Investigator/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
 Protocol/Protocolo: 70033093STR3001  
 Spanish/English



CMAS

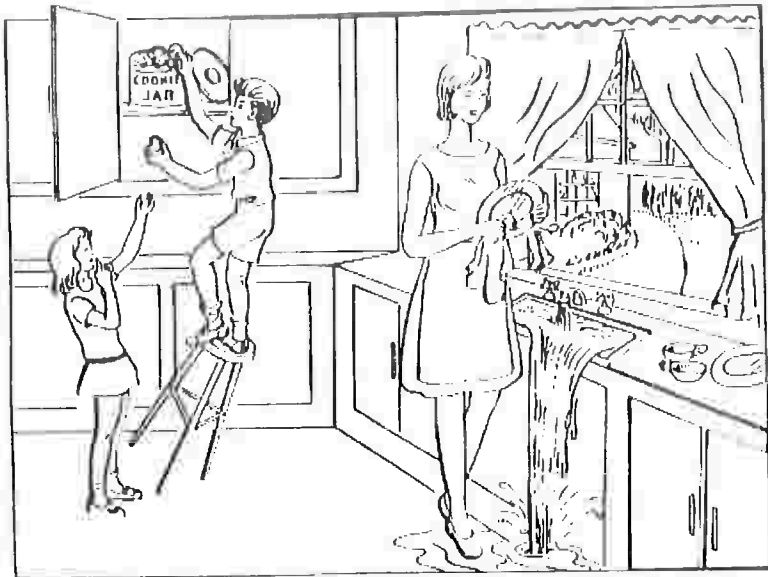
<b>NIH Stroke Scale - Continued</b>	
<p><b>9. Best Language:</b> A verbal description of items on the comprehension list is obtained during the preceding section of the examination. The patient is asked to describe objects appearing in the attached picture. To name the items on the attached naming sheet, and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses here as well as to all of the other conditions. In preceding general examination, if a patient has interference, the next ask the patient to give his or her right hand, repeat and produce speech. The individual patient should be asked to name the patient's computer screen, a "1" and a "10" and a "100". The examiner must choose a score in the patient with degree of limited cooperation but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one else's commands.</p>	<p>0 No aphasia, normal 1 Mild to moderate aphasia, some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reading of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided material difficult or impossible. For example in conversation about provided materials examinee can identify picture or meaning card from patient's response. 2 Severe aphasia, all communication through frequently expression, great need for inference, questioning and guessing by the listener. Range of ideas within that can be exchanged is limited. Incongruity between content of communication. Examinee cannot identify material provided from patient response. 3 Mutely global aphasia, no usable speech or auditory comprehension.</p>
<p><b>10. Dysarthria:</b> If patient is mute, no verbal answer requires sample of speech to be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia or a claim of amnesia, no speech can be heard. Only if the patient is muffled or another physical barrier to producing speech can the item be scored "0" and the examiner must clearly state an explanation for not scoring the item (e.g. the patient why he/she is being tested).</p>	<p>0 Normal 1 Mild to moderate impairment of fluency, articulation and/or sound, but no loss of intelligibility. 2 Severe, patient's speech is almost totally unintelligible to the listener. Some effort to pronounce words, especially of simple nature. 3 Unintelligible, other physical barrier exists.</p>
<p><b>11. Extinction and Inattention (Unilateral Neglect):</b> With eyes open, one or more items may be added, including the patient's name. If the patient has a severe visual loss, or cannot see visual double simultaneous stimulation, and the extantness cannot be assessed, the score is normal. If the patient has eyes open but eyes appear to fixate to both sides, the score is normal. The presence of visual spatial neglect or inattention may also be taken as evidence of abnormality, since the normal eye is scored only if present. The scores are not convertible.</p>	<p>0 No abnormality. 1 Total failure to attend to either side of the visual field or to either side of simultaneous stimulation of the same modalities. 2 Incomplete attention in either or both modalities. That is, the patient does not attend to one or both sides of the visual field or to both sides of simultaneous stimulation.</p>
<b>Total NIHSS Score:</b>	
<p><b>Time of NIHSS Assessment:</b> _____</p> <p><b>Date of NIHSS Assessment:</b> _____</p> <p><b>Physician/NIHSS Certified Individual Signature:</b> _____</p>	

4



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvesian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1



4

*[Handwritten signature]*

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información

(Freedom of Information Act, FOIA)

113

Estado. Aprobado, fecha, 2 de noviembre de 2022

Investigator/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
Protocol/Protocolo: 70033093STR3001  
Spanish/English



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enumeral 1

**You know how**

**Down to earth.**

**I got home from work.**

**Near the table in the dining room.**

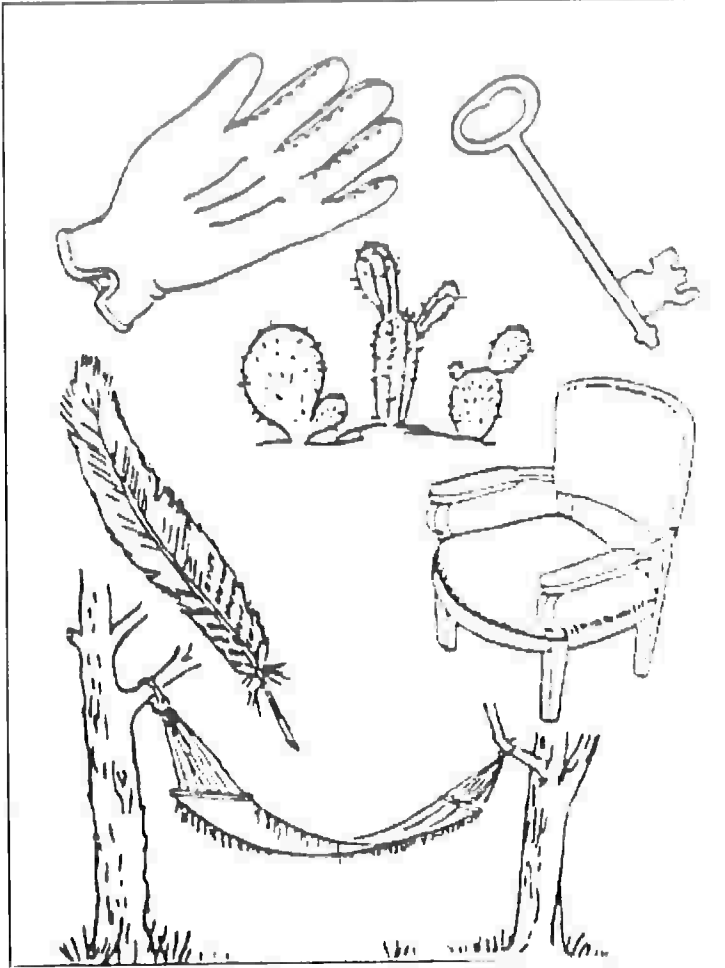
**They heard him speak on the radio last night.**

9

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información  
Freedom of Information Act, FOIA. 114  
Estado. Aprobado, fecha 2 de noviembre de 2022



C-205



4

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 115  
 Estado. Aprobado, fecha. 2 de noviembre de 2022



**MAMA**

**TIP – TOP**

**FIFTY – FIFTY**

**THANKS**

**HUCKLEBERRY**

**BASEBALL PLAYER**

4

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA) 11n  
Estado, Aprobado, Fecha: 2 de noviembre de 2022





10.7.2. Puntuación ABCD<sup>2</sup>

ABCD <sup>2</sup> Score		
The ABCD <sup>2</sup> score is a risk assessment tool designed to improve the prediction of short-term stroke risk after a transient ischemic attack (TIA). The score is optimized to predict the risk of stroke within 2 days after a TIA, but also predicts stroke risk within 90 days. The ABCD <sup>2</sup> score is calculated by summing up points for five independent factors.		
Risk Factor	Points	Score
Age		
≥ 60 years	1	<input type="checkbox"/>
Blood pressure		
Systolic BP ≥ 140 mm Hg OR Diastolic BP ≥ 90 mm Hg	1	<input type="checkbox"/>
Clinical features of TIA (choose one)		
Unilateral weakness with or without speech impairment OR	2	<input type="checkbox"/>
Speech impairment without unilateral weakness	1	
Duration		
TIA duration ≥ 60 minutes	2	<input type="checkbox"/>
TIA duration 10-59 minutes	1	<input type="checkbox"/>
Diabetes	1	<input type="checkbox"/>
<b>Total ABCD<sup>2</sup> score</b>	<b>0-7</b>	<input type="checkbox"/>

<https://www.bramattackcoalition.org/pdfs/tia-abcd2-tool>

4

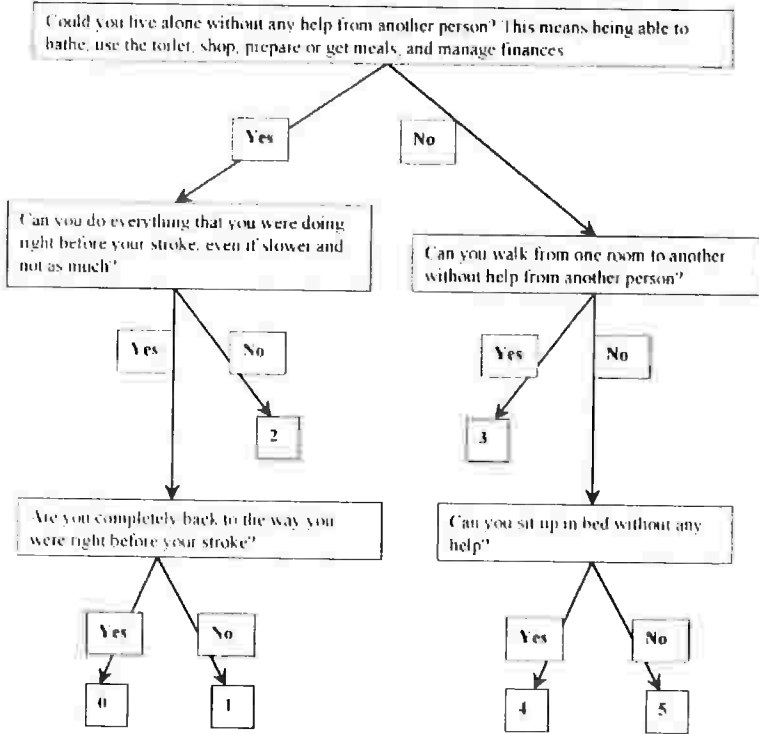
CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 117

Estado. Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022

*[Handwritten signature]*



10.7.3. mRS



u

*[Handwritten signature]*



JNJ-70033093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1

**10.8. Apéndice 8: Historial de enmiendas al protocolo**

La tabla del resumen de cambios de las enmiendas al protocolo de la enmienda actual está ubicada directamente antes del Índice.

4

CONFIDENCIAL. Se aplican exenciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 119

Estado. Aprobado, fecha. 2 de noviembre de 2022

Q3

CMAS



**11. REFERENCIAS**

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [published correction appears in *BMJ* 2002 Jan 19;324(7330):141]. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
- Amarencio P, Lavallec PC, Tavares LM, Labrecque J, Albers GW, Abboud H. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018. N Engl J Med. 378. 2182-2190.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
- Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Moma BP, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Weitz JI. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372(3):232-240.
- Dawson J, Meewick A, Webb A, Dennis M, Ferrari J, Fonseca AC, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;4(2):V1. Epub 2021 Jun 18.
- Devereaux PJ et al. Tranexamsic acid in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2022;386:1986-1997
- Dierker HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH), randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-337.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.
- Feigin V, Norrving B, Mensah G. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120:439-448.
- Fonseca AC et al. European Stroke Organisation guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J* 2021;1-24.
- Gailani D, Oruber A. Factor XI as a therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1316-1322
- Gill D, Georgakakis MK, Laffan M, et al. Genetically Determined FXI (Factor XI) Levels and Risk of Stroke. *Stroke*. 2018;49(11):2761-2763.
- IQVIA 2020. Analysis of the 2020 National Health Interview Survey (NHIS) of Adults. Data on file
- Johnston SC, Amarencio P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;375(1):35-43.
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215-225.
- Johnston SC, Amarencio P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207-217.
- Kleindorfer DO et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364-e467
- Leil TA, Feng Y, Zhang L, Paccaly A, Mohan P, Pfister M. Quantification of Apixaban's Therapeutic Utility in Prevention of Venous Thromboembolism. Selection of Phase III Trial Dose. *Clin Pharm and Therapeutics*. 2010; 88 (3): 375-382.
- Mohr JP et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.



JNJ-7003093, BMS-986177 (Milvexian)

Protocolo clínico 70033093STR3001 Esmecuda 1

- Ockeman A, Vanassche T, Garip M, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thrombosis J* 19, 54 (2021) <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00303-9>
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):615-621.
- Prets M, Hirsch J, Kotler A, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood* 2017. ; 129(9): 1210-1215.
- Rodriguez F, Harrison RW, Wojdyla D, Malaffey KW. Lost to Follow-up and Withdrawal of Consent in Contemporary Global Cardiovascular Randomized Clinical Trials. *Crit Pathways in Cardiol*. 2015;14:150-153.
- Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388(10042):365-375. Epub 2016 May 18.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med* 2008. 359:1238-1251.
- Shinerb Ganor R, Harats D, Schiby G, et al. Factor XI deficiency protects against atherosclerosis in Apolipoprotein E-Factor XI double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(3):475-481.
- Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134-1145.
- Sharma M, et al. Rivaroxaban for prevention of covert brain infarcts and cognitive decline: the COMPASS MRI substudy. *Stroke* 2020;51:2901-2909.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022. ; 145(8): e153-e639.
- Verhamme P, et al. Abrelcimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2021;385:609-17.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-19.
- Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(2):130-139.
- Weitz JI, Strony J, Agemo W, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2021;385:2161-2172.

CONFIDENCIAL. Se aplican excepciones en los Estados Unidos en EE. UU según la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act, FOIA). 121

Estado: Aprobado, fecha: 2 de noviembre de 2022



Anexo C: Presupuesto y Cronograma de /  
Exhibit C: Budget and Payment Scheduled

ANEXO C

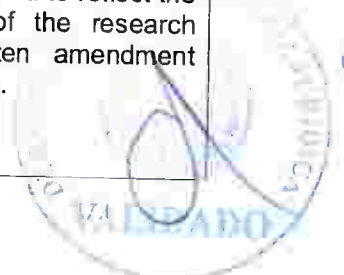
EXHIBIT C

Presupuesto y Cronograma de Aportaciones

Budget and Contribution Schedule

<p><b>N.º de protocolo 70033093STR3001:</b> <b><u>“Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, para demostrar la eficacia y la seguridad del milvexian, un inhibidor oral del factor XIa, en la prevención del accidente cerebrovascular luego de un accidente cerebrovascular isquémico en fase aguda o de un ataque isquémico transitorio de alto riesgo”</u></b></p>	<p><b>Protocol No. 70033093STR3001: “A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor XIa Inhibitor, for Stroke Prevention after an Acute Ischemic Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack”</b></p>
<p>(1) La <b>“Tarifa por sujeto”</b> representa todos los costos fijos y variables relacionados con el Estudio, a excepción de aquellos artículos especificados en la Cláusula 3 (Costos del centro) y en la Cláusula 4 (Otras compensaciones) que figuran a continuación, siempre que se completen todas las visitas que se describen en la Cláusula 2.</p>	<p>(1) The <b>“Per-Subject Fee”</b> represents all fixed and variable costs associated with the Study, excluding those items specified in Section 3 (Site Costs) and Section 4 (Other Compensation) below, provided that all visits described in Section 2 are completed.</p>
<p>La Tarifa por sujeto para este Estudio es: <b>USD \$4,813</b></p>	<p>The Per-Subject Fee for this Study is: <b>US\$ 4,813</b></p>
<p>(2) <b><u>Tabla(s) de aportaciones por objetivos:</u></b></p> <p>Los aportaciones por hitos que figuran en la(s) tabla(s) siguiente(s) representan el valor justo de mercado por la prestación de los servicios de investigación que se detallan en el Cronograma de actividades de la Enmienda al Protocolo con fecha 02 de noviembre de 2022, provisto en el presente documento como referencia en el <b>Anexo A</b>. Las partes acuerdan que, en el caso de posteriores enmiendas al protocolo que resulten en un cambio sustancial en los servicios de investigación, la remuneración se ajustará para reflejar el nuevo valor justo de mercado de los servicios de investigación a través de una enmienda por</p>	<p>(2) <b><u>Contribution Milestone Table(s):</u></b></p> <p>Milestone contributions in the below table(s) represent fair market value for performance of research services detailed in the Schedule of Activities of the Protocol Amendment dated 02 November 2022 provided herein by reference in <b>Exhibit A</b>. Parties agree in the event subsequent protocol amendments result in a material change to the research services, compensation will be adjusted to reflect the new fair market value of the research services through a written amendment signed by all parties hereto.</p>

4



escrito firmada por todas las partes del presente.

MILESTONES* / HITOS*		Visit Amount / Monto de la visita
Screening Onsite / Selección en el centro		US\$ 607
Randomization Onsite / Aleatorización en el centro		US\$ 543
Week 4/Month 1 / Semana 4/Mes 1	Onsite / En el centro	US\$ 372
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$372
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 182
Week 13/Month 3 / Semana 13/Mes 3	Onsite / En el centro	US\$ 422
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 422
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$197
Week 26/Month 6 / Semana 26/Mes 6	Onsite / En el centro	US\$ 346
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 346
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 182
Week 39/Month 9 / Semana 39/Mes 9	Onsite / En el centro	US\$ 294
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 294
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 131
Week 52/Month 12 / Semana 52/Mes 12	Onsite / En el centro	US\$ 368
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$368
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 182
Week 65/Month 15 / Semana 65/Mes 15	Virtual / Virtual	US\$ 161



MILESTONES* / HITOS*		Visit Amount / Monto de la visita
	Onsite / En el centro	US\$ 221
Week 78/Month 18 / Semana 78/Mes 18	Onsite / En el centro	US\$ 320
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 320
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 157
Week 91/Month 21 / Semana 91/Mes 21	Virtual / Virtual	US\$ 161
	Onsite / En el centro	US\$ 221
Week 104/Month 24 / Semana 104/Mes 24	Onsite / En el centro	US\$ 368
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 368
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 182
Week 117/Month 27 <i>(cost will repeat as needed every 26 weeks/6 months if GTED has not been met) /</i>  Semana 117/Mes 27 <i>(el costo se repetirá según sea necesario cada 26 semanas/6 meses si no se ha cumplido con la Fecha objetivo de finalización global (GTED))</i>	Virtual / Virtual	US\$ 161
	Onsite / En el centro	US\$ 221
Week 130/Month 30 <i>(cost will repeat as needed every 26 weeks/6 months if GTED has not been met) /</i> Semana 130/Mes 30 <i>(el costo se repetirá, según sea necesario,</i>	Onsite / En el centro	US\$ 319
	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 319

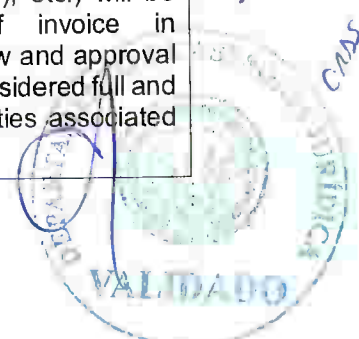
4





MILESTONES* / HITOS*		Visit Amount / Monto de la visita
cada 26 semanas/6 meses, si no se ha cumplido con la GTED)	Home Health / Atención médica en el hogar	US\$ 156
End of Treatment Onsite / Fin del tratamiento en el centro		US\$ 387
End of Study / Final del estudio	Virtual / Virtual	US\$ 145
	Onsite / En el centro	US\$ 205
<b>Per-Subject Fee</b> <i>(Total assumes onsite visits with exception of the following visits assumed as virtual: Week 65/Month 15, Week 91/Month 21, Week 117/Month 27 with repeat cost as needed, and End of Study) /</i> <b>Tarifa por sujeto</b> <i>(El total supone visitas en el centro, con excepción de las siguientes visitas que se suponen virtuales: Semana 65/Mes 15, Semana 91/Mes 21, Semana 117/Mes 27 con costos repetidos, según sea necesario, y Fin del estudio)</i>		US\$ 4,813

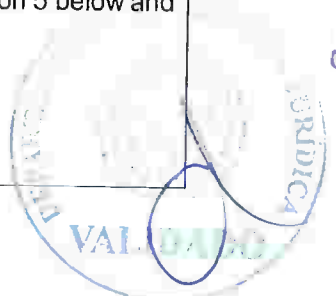
*Las visitas en el centro pueden completarse en la clínica secundaria	*Onsite visits may be completed at secondary clinic
** GTED: Fecha objetivo de finalización global	** GTED: Global Targeted End Date
<b>(3) Costos del centro</b>	<b>(3) Site Costs</b>
<b>Pago Inicial</b> Se procesará un pago no reembolsable al recibir la factura de <b>Mil Trescientos Treinta y Cinco Dólares (\$1,335 USD)</b> por actividades relacionadas con la puesta en marcha (por ejemplo, preparación de documentos reglamentarios, preparación, de documentos regulatorios, preparación, administración y presentación de protocolos y documentos relacionados al Comité Institucional Revisor etc.) de acuerdo con la Sección 5 a continuación y la aprobación de la CRO.	<b>Start-Up Payment</b> A non-refundable payment of <b>One Thousand Three Hundred Thirty-Five Dollars (\$1,335 USD)</b> for start-up related activities (e.g. preparation of regulatory documents, preparation, administration, and submission of protocol and related documents to the Institutional Review Board (IRB), etc.) will be processed upon receipt of invoice in accordance with Section 5 below and approval by the CRO. This payment is considered full and final compensation for all activities associated with study initiation.



<p>Este pago se considera una compensación total y final por todas las actividades asociadas con el inicio del Estudio.</p>	
<p><b>Cuota por Cierre del Estudio</b> El Patrocinador pagará a la institución <b>Setecientos Noventa y un Dólares (\$791 USD)</b> al finalizar la visita de cierre en la Institución para las actividades de cierre del estudio. El procesamiento del pago comenzará con la recepción de una factura de la Institución de acuerdo con la Sección 5 a continuación y la aprobación de la CRO.</p>	<p><b>Close-Out Fee</b> Sponsor will pay the Institution <b>Seven Hundred Ninety-One Dollars (\$791 USD)</b> at the completion of the close-out visit at the Institution for Study close out activities. Processing of payment will begin upon the receipt of an invoice from the Institution in accordance with Section 5 below and approval of the CRO.</p>
<p>■ <b>Honorarios del Comité de Ética (EC)/de la Junta de Revisión Institucional (IRB) local:</b> se reembolsarán los honorarios del EC/de la IRB. El procesamiento de la aportación comenzará al recibirse la factura original o documentación de respaldo alternativa en la que se detallan los cargos reales sin sobreprecio. <b>EL PATROCINADOR NO LE PAGARÁ EN FORMA DIRECTA A LA IRB LOCAL.</b></p>	<p>■ <b>Local Ethics Committee/Institutional Review Board (EC/IRB) Fees:</b> EC/IRB fees shall be reimbursed. Processing of contribution will begin upon receipt of original invoice or alternative supporting documentation, detailing actual charges without markup. <b>SPONSOR WILL NOT PAY LOCAL IRB DIRECTLY.</b></p>
<p>■ <b>Aportaciones por fracaso de selección:</b> El Patrocinador deberá reembolsar a la Institución los fracasos de selección a la tarifa indicada para visita de Selección en el centro que figura en la tabla de hitos en la Cláusula 2 anterior, por cada fracaso de selección, con un tope de 10 aportaciones por fracaso de selección, sin tener en cuenta el enrolamiento, en el orden en que los sujetos sean seleccionados. Después de que se haya alcanzado el tope inicial de 10 Fracasos de selección, las aportaciones adicionales por fracaso de selección requerirán la aprobación por escrito del Patrocinador o de la CRO. El procesamiento de la aportación comenzará una vez que se presenten las páginas completadas del formulario de reporte de caso (CRF) de la selección a la CRO, junto con toda información adicional que la CRO pudiera solicitar para documentar, en forma adecuada, los procedimientos de selección</p>	<p>■ <b>Screen Failure Contributions:</b> Sponsor shall reimburse Institution for screen failures at a rate listed for Screening Onsite visit in the milestone table in Section 2 above per screen failure with a cap of 10 screen failure payments, regardless of enrollment, in the order the subjects are screened. After the initial cap of 10 Screen failures has been achieved, additional screen failure contributions will require written approval by the Sponsor or CRO. Processing of contribution shall begin upon completed screening CRF pages submitted to CRO along with any additional information, which may be requested by CRO to appropriately document the subject screening procedures and in accordance with Section 5 below and upon approval by the CRO.</p>

4

*[Handwritten signature]*



<p>de los sujetos, y de conformidad con la Cláusula 5 que figura a continuación y previa aprobación de la CRO.</p>	
<p>Para los fracasos de selección que superen la cantidad máxima definida y que no sean reembolsables a la Institución, se pagará un reembolso para el sujeto de <b>Veintitrés Dólares (USD \$23)</b> a los sujetos del Estudio, con el objeto de compensar los costos del sujeto del Estudio asociados con los gastos de transporte y comidas, en los que se incurran como consecuencia de la participación en el Estudio, cuando corresponda, y se reflejará en el formulario de consentimiento informado, según se proporcionará al sujeto del Estudio. El procesamiento de la aportación comenzará una vez que se reciba la factura que detalle el número de sujeto y la fecha de fracaso de selección conforme a la Cláusula 5 a continuación y la aprobación de la CRO.</p>	<p>For screen failures beyond the defined maximum number, which are not reimbursable to Institution, a subject reimbursement for the Study subjects in the amount of <b>Twenty- Three Dollars (\$23 USD)</b> will be paid to offset the Study subject's costs associated with travel expenses and meals, where appropriate, incurred as a result of Study participation, and shall be reflected in the Informed Consent Form, as it will be provided to the Study subject. Processing of contribution shall begin upon receipt of invoice detailing subject number and date of screen failure and in accordance with Section 5 below and upon approval by the CRO.</p>
<p>■ <b>Reembolso al sujeto:</b> el Patrocinador deberá reembolsar a la Institución, tras recibir la factura con la documentación correspondiente, los costos asociados con el reembolso de un sujeto del Estudio hasta un monto máximo de <b>Veintitrés Dólares (USD \$23)</b> por visita del sujeto. Esta asignación por visita está destinada a compensar los costos del sujeto del Estudio relacionados con los gastos de transporte y comidas, cuando corresponda, incurridos como consecuencia de la participación en el Estudio. Este reembolso se reflejará en el formulario de consentimiento informado que se proporcionará al sujeto del Estudio. El proceso de pago comenzará una vez que se reciba la factura de la Institución con los detalles de facturación del tercero. La Institución será responsable de mantener registros de las aportaciones de estipendios realizados a los sujetos del Estudio. Los registros de las aportaciones de estipendios se proporcionarán al Patrocinador para su revisión a pedido.</p>	<p>■ <b>Subject Reimbursement:</b> Sponsor shall reimburse Institution upon receipt of invoice, with adequate documentation, for the costs associated with a Study subject reimbursement up to a maximum amount of <b>Twenty- Three Dollars (\$23 USD)</b> per subject visit. This allowance per visit is intended to offset the Study subject's costs associated with travel expenses and meals, where appropriate, incurred as a result of Study participation. This reimbursement shall be reflected in the Informed Consent Form as it will be provided to the Study subject. Processing of payment will begin upon receipt of Institution invoice with third party invoice detail. Institution shall be responsible for keeping records of stipend contributions made to Study subjects. Records of stipend contributions shall be provided to Sponsor for review upon request.</p>
<p>o <b>Reembolso del cuidador/acompañante:</b> el patrocinador deberá reembolsar a la institución los costos asociados con un cuidador elegible a</p>	<p>o <b>Caregiver/Companion Reimbursement:</b> Sponsor shall reimburse Institution for the costs associated with an eligible caregiver.</p>



razón de **Veintitrés Dólares (\$23 USD)** por visita. El reembolso al paciente de la visita está destinado a compensar los gastos de los cuidadores (es decir, comidas, peajes, estacionamiento, etc.), incurridos como resultado de acompañar al Sujeto a las visitas de estudio.

at a rate of **Twenty Three Dollars (\$23 USD)** per visit. The visit patient reimburse is intended to offset the caregivers' expenses (i.e., meals, tolls, parking, etc.), incurred as a result of accompanying the Subject to study visits.

Home Visits	Visit Amount/ Monto por visita (USD)
Week 4/Month 1 – Home Health Semana 4/ Mes 1- Visita a domicilio	US\$ 182
Week 13/Month 3 – Home Health Semana 13/Mes 3 – Visita a domicilio	US\$ 197
Week 26/Month 6 – Home Health Semana 26/ Mes 6 – Visita a domicilio	US\$ 182
Week 39/Month 9 – Home Health Semana 39/ Mes 9 – Visita a Domicilio	US\$131
Week 52/Month 12 – Home Health Semana 52/ Mes 12 – Visita a domicilio	US\$ 182
Week 78/Month 18 – Home Health Semana 78/ Mes 18 – Visita a domicilio	US\$ 157
Week 104/Month 24 – Home Health Semana 104/ Mes 24 – Visita a domicilio	US\$ 182
Week 130/Month 30 – Home Health (cost will repeat as needed every 26 weeks/6 months if GTED has not been met) Semana 130/ Mes 30 – Visita a domicilio ( el costo se repetirá según sea necesario cada 26 semanas/6 meses si no se ha alcanzado el GTED)	US\$ 156

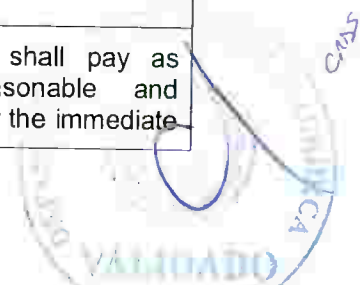
1

**(4) Otras compensaciones:**

- El Patrocinador o a quien asigne pagará al sujeto, según corresponda, los costos razonables y necesarios incurridos para el

**(4) Other Compensation:**

- Sponsor or its designee shall pay as applicable for the reasonable and necessary costs incurred for the immediate



<p>tratamiento inmediato de un evento adverso si se determina que el evento adverso estuvo directamente relacionado con la administración del Producto del Estudio o un procedimiento requerido únicamente para los fines de la realización del Protocolo; no obstante, siempre que: (i) dichos costos no estén cubiertos de forma habitual por un seguro médico u hospitalario u otro programa gubernamental que proporcione dicha cobertura; (ii) el evento adverso no pueda atribuirse a la negligencia o conducta indebida de la Institución, del Investigador principal o cualquier subinvestigador, empleado o agente de la Institución o el Investigador principal; (iii) el evento adverso no pueda atribuirse a ninguna afección o enfermedad médica subyacente, ya sea que se haya diagnosticado anteriormente o no, y (iv) el Producto del Estudio o dicho procedimiento del Protocolo se haya administrado de acuerdo con el Protocolo.</p>	<p>treatment of an adverse event to the subject if it is determined that the adverse event was directly related to administration of the Study Product or a procedure required solely for the purpose of the conduct of the Protocol; provided, however, that: (i) such costs are not routinely covered by medical or hospital insurance or other governmental program providing such coverage; (ii) the adverse event is not attributable to the negligence or misconduct of the Institution, Principal Investigator, or any sub-investigator, employee or agent of Institution or Principal Investigator; (iii) the adverse event is not attributable to any underlying medical condition or illness, whether previously diagnosed or not; and (iv) the Study Product or such Protocol procedure was administered in accordance with the Protocol.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dichos costos razonables y necesarios incurridos según lo permitido en el párrafo mencionado anteriormente deben detallarse y presentarse en una factura por separado a la CRO para su evaluación y aprobación a través del programa interno de Reembolso de gastos médicos (MER) de Janssen. Los costos elegibles de conformidad con esta cláusula se procesarán a través del proceso de pago descrito en este Contrato o el seguro del ensayo clínico del Patrocinador, según corresponda de acuerdo con el proceso de aprobación interno del Patrocinador y las reglamentaciones locales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Such reasonable and necessary costs incurred as permitted in the aforementioned paragraph must be itemized and submitted in a separate invoice to CRO for evaluation and approval through Janssen's internal Medical Expense Reimbursement (MER) Program. Eligible costs pursuant to this section will be processed through the payment process outlined in this Agreement or Sponsor's clinical trial insurance as appropriate per Sponsor's internal approval process and local regulations.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ El procesamiento de la aportación de Otras compensaciones comenzará una vez que se reciba la factura conforme a la Cláusula 5 que figura a continuación y después de la aprobación por parte de la CRO. Cada costo enumerado en la tabla que figura a continuación es el costo unitario, a menos que se especifique lo contrario en la columna de Información adicional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Processing of contribution for Other Compensation will begin upon receipt of invoice in accordance with Section 5 below and approval by the CRO. Each cost listed in the table below is a per item cost unless otherwise specified in the Additional Information column.</li> </ul>

A

23

CMS



<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
<p>Re-Consenting of a Subject at a regularly scheduled study visit /</p> <p>Nuevo consentimiento de un sujeto en una visita del estudio programada regularmente</p>	<p>Sponsor pre-approved /</p> <p>Aprobación previa del Patrocinador</p>	<p>US\$ 97</p>
<p>Re-Consenting of a Subject outside a regularly scheduled study visit /</p> <p>Nuevo consentimiento de un sujeto fuera de una visita del estudio programada regularmente</p>	<p>Aprobación previa del Patrocinador</p>	<p>US\$ 144</p>
<p>Additional Informed Consent /</p> <p>Consentimiento informado adicional</p>	<p>1. Informed consent included in the visit totals in the milestone table in Section 2 above according to the Schedule of Activities of the Protocol /</p> <p>Se incluye el consentimiento informado en el total de la visita en la tabla de hitos de la Cláusula 2 anterior, de acuerdo con el Cronograma de actividades del Protocolo.</p> <p>2. For pregnant partner informed consent /</p> <p>Consentimiento informado de la pareja embarazada</p>	<p>US\$ 97</p>

8



<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
<p><b>Lost to Follow-up Attempt /</b></p> <p><b>Intento de pérdida de seguimiento</b></p>	<p>A maximum of 10 attempts per subject will be reimbursed. Additional reimbursement to require Sponsor pre-approval. /</p> <p>Se reembolsará un máximo de diez (10) intentos por sujeto. Reembolso adicional para requerir la aprobación previa del Patrocinador.</p>	US\$ 17
<p><b>Unscheduled Visits /</b></p> <p><i>Processing of Unscheduled Visits shall begin upon completed CRF pages submitted to CRO along with any additional information, which may be requested by CRO</i></p> <p><b>Visitas no programadas</b></p> <p><i>El procesamiento de visitas No programadas empezará una completas las páginas CFR enviadas a la CRO junto con cualquier información adicional que la CRO pueda solicitar.</i></p>	<p>1. Visit cost to be contributed in conjunction with any other assessments listed below when conducted outside of a regularly scheduled visit / El costo de la visita se aportará junto con cualquier otra evaluación de las enumeradas a continuación, cuando se realice fuera de una visita regularmente programada.</p> <p>2. This fee covers the cost of Staff time / Este cargo cubre el costo del tiempo del Personal</p>	US\$ 64
<p><b>Local Urine Pregnancy /</b></p> <p><b>Embarazo en orina local</b></p>	1. At Screening / En la Selección	US\$ 17
<p><b>Local Serum Pregnancy /</b></p> <p><b>Embarazo en suero local</b></p>	2. As clinically indicated / Según se indique clínicamente	US\$ 39
<p><b>Repeat/Additional Central Lab Sampling /</b></p> <p><b>Repetir/Obtención de muestras adicionales en el laboratorio central</b></p>	1. Central Lab Sampling is included in the visit totals in the milestone table in Section 2 above according to the Schedule of Activities of the Protocol /	US\$ 26

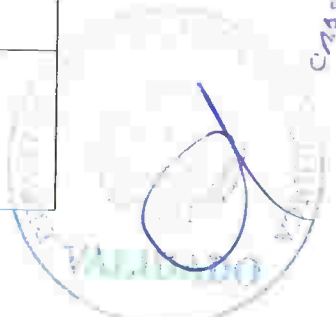


<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
	<p>Se incluye la obtención de muestras en el laboratorio central en el total de la visita en la tabla de hitos de la Cláusula 2 anterior, de acuerdo con el Cronograma de actividades del Protocolo</p> <p>2. At Week 130/Month 30 and yearly after Week 130/Month 30 if GTED has not been reached by Week 130/Month 30 / En la Semana 130/Mes 30 y anualmente después de la Semana 130/Mes 30 si no se ha alcanzado la GTED para la Semana 130/Mes 30</p> <p>3. As needed for safety reasons or technical issues with sample / Según sea necesario por motivos de seguridad o problemas técnicos con la muestra</p> <p>4. For monitoring of liver enzymes and total bilirubin at any time per the investigator's discretion / Para la monitorización de enzimas hepáticas y bilirrubina total en cualquier momento, a criterio del investigador</p> <p>5. As clinically indicated / Según se indique clínicamente</p>	
<p><b>Central PK/PD/Biomarker Sampling /</b></p>	<p>1. PK Sample at Week 4/Month 1 and Week 26/Month 6 for participants in the PK</p>	<p><b>US\$ 47</b></p>

4

*[Handwritten signature]*

C.A.S.





<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
<p><b>Obtención de muestras para farmacocinética/farmacodinamia/biomarcadores en el laboratorio central</b></p>	<p>subset / Muestra para farmacocinética en la Semana 4/Mes 1 y Semana 26/Mes 6 para los participantes del subconjunto de farmacocinética</p> <p>2. PD and biomarker Sample at Randomization, Week 4/Month 1, and Week 26/Month 6 for selected participants / Muestra para farmacocinética y biomarcadores en la aleatorización, Semana 4/Mes 1 y Semana 26/Mes 6 para participantes seleccionados</p>	
<p><b>Local Hematology / Hematología local</b></p>	<p>1. At Screening if not collected as standard-of-care after the onset of the index event and prior to randomization / En la Selección si no se obtiene como estándar de atención después de la aparición del evento inicial y antes de la aleatorización</p>	<p><b>US\$ 40</b></p>
<p><b>Local Chemistry / Bioquímica local</b></p>	<p>2. At Randomization and post-randomization if laboratory tests are unable to be performed by a central laboratory / En la aleatorización y después de la aleatorización si un laboratorio central no puede realizar los análisis de laboratorio</p> <p>3. For study participants with a serious or severe cutaneous adverse event / Para los participantes del estudio</p>	<p><b>US\$ 84</b></p>


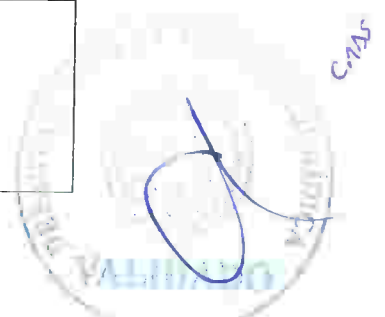
4

23



<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
	con un evento adverso cutáneo grave o severo	
<b>Local Cystatin C /</b>  <b>Cistatina C en el laboratorio local</b>	At Randomization and post-randomization if laboratory tests are unable to be performed by a central laboratory /  En la aleatorización y después de la aleatorización si un laboratorio central no puede realizar los análisis de laboratorio	<b>US\$ 57</b>
<b>Local Liver Function Testing</b> <i>(includes Total Bilirubin) /</i>  <b>Prueba de función hepática en el laboratorio local</b> <i>(incluye bilirubina total)</i>	As clinically indicated if laboratory tests are unable to be performed by a central laboratory /  Según esté clínicamente indicado si un laboratorio central no puede realizar los análisis de laboratorio	<b>US\$ 72</b>
<b>Local INR &amp; aPTT /</b>  <b>Índice internacional normalizado (INR) y tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) en el laboratorio local</b>	Prior to study randomization for participants who received thrombolysis and/or mechanical thrombectomy /  Antes de la aleatorización del estudio para los participantes que recibieron trombólisis y/o trombectomía mecánica	<b>US\$ 52</b>
<b>Repeat/Additional NIHSS /</b>  <b>Escala del ictus del Instituto Nacional de la Salud (NIHSS) repetida/adicional</b>	1. NIHSS and Modified Rankin Scale are included in the visit totals in the milestone table in Section 2 above according to the Schedule of Activities of the Protocol / Se incluyen la escala NIHSS y la Escala Rankin modificada en	<b>US\$ 22</b>
<b>Repeat/Additional Modified Rankin Scale /</b>  <b>Escala de Rankin modificada repetida/adicional</b>		<b>US\$ 19</b>

1

<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
	<p>el total de la visita en la tabla de hitos de la Cláusula 2 anterior, de acuerdo con el Cronograma de actividades del Protocolo.</p> <p>2. At the time of event for a stroke event that is reported after randomization and again at approximately 3 months after the event / En el momento del evento para un evento de accidente cerebrovascular que se informa después de la aleatorización y nuevamente aproximadamente 3 meses después del evento</p>	
<p><b>Repeat/Additional Classification /</b></p> <p><b>Clasificación repetida/adicional</b></p> <p><b>TOAST</b></p> <p><b>TOAST</b></p>	<p>1. TOAST classification is included in the visit totals in the milestone table in Section 2 above according to the Schedule of Activities of the Protocol / La clasificación TOAST se incluye en el total de la visita en la tabla de hitos de la Cláusula 2 anterior, de acuerdo con el Cronograma de actividades del Protocolo</p> <p>2. For recurrent stroke events including if Home Visits are completed by a third-party home health vendor./ Para eventos recurrentes de accidente cerebrovascular</p>	<p><b>US\$ 26</b></p>

*Handwritten signature*



<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
<p><b>Repeat/Additional ePRO Collection /</b> <b>Obtención repetida/adicional de ePRO</b></p>	<p>1. ePRO collection is included in the visit totals in the milestone table in Section 2 above according to the Schedule of Activities of the Protocol / La obtención de ePRO se incluye en el total de las visitas de la tabla de hitos de la Cláusula 2 anterior, de acuerdo con el Cronograma de actividades del Protocolo</p> <p>2. Every 12 months after Week 104/Month 24 visit / Cada 12 meses después de la visita de la Semana 104/Mes 24</p>	<p><b>US\$ 23</b></p>
<p><b>Repeat/Additional Physical Exam (includes liver-focused medical history) /</b> <b>Examen físico repetido/adicional (incluye antecedentes médicos centrados en el hígado)</b></p>	<p>1. Physical Exam is included in the visit totals in the milestone table in Section 2 above according to the Schedule of Activities of the Protocol / Se incluye el examen físico en el total de las visitas de la tabla de hitos de la Cláusula 2 anterior, de acuerdo con el Cronograma de actividades del Protocolo</p> <p>2. For participants discontinuing study intervention for elevated liver function testing / Para los participantes que interrumpen la intervención del estudio por resultados elevados en las pruebas de la función hepática</p>	<p><b>US\$ 56</b></p>

↑

*[Handwritten signature]*



<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
<b>Specialist Consult Fee /</b> <b>Cargo de consulta con</b> <b>especialista</b>	<p>1. For participants with clinical manifestations of liver injury or concurrent combined ALT or AST &gt; 3 x ULN and total bilirubin &gt; 2 x ULN /  Para participantes con manifestaciones clínicas de lesión hepática o ALT o AST &gt;3 x ULN y bilirrubina total &gt;2 x ULN combinadas concurrentes</p> <p>2. For study participants with a serious or severe cutaneous adverse event /  Para los participantes del estudio con un evento adverso cutáneo grave o severo</p>	<b>US\$ 167</b>
<b>Local Mycoplasma /</b> <b>Micoplasma en el laboratorio local</b>	For study participants with a serious or severe cutaneous adverse event / Para los participantes del estudio con un evento adverso cutáneo grave o severo	<b>US\$ 51</b>
<b>Local HHV6 /</b> <b>HHV6 en el laboratorio local</b>		<b>US\$ 53</b>
<b>Sequential Pictures /</b> <b>Imágenes secuenciales</b>		<b>US\$ 32</b>
<b>Local CMV IgM Antibody /</b> <b>Anticuerpos IgM de CMV en el laboratorio local</b>	1. For participants with liver chemistry stopping criteria if laboratory tests are unable to be performed by a central laboratory / Para los participantes con criterios de interrupción por bioquímica hepática si un laboratorio central no puede realizar los análisis de laboratorio	<b>US\$ 71</b>
<b>Local Epstein-Barr IgM Antibody /</b> <b>Anticuerpo IgM de Epstein-Barr en el laboratorio local</b>	2. Local SARS-CoV-2, CMV, and Epstein-Barr testing for study participants with a serious or severe	<b>US\$ 80</b>
<b>Local Heterophile or Monospot Antibody /</b> <b>Anticuerpo heterófilo o monospot en el laboratorio local</b>		<b>US\$ 50</b>



<b>Item / Artículo</b>	<b>Additional Information / Información adicional</b>	<b>Amount / Monto</b>
Local Troponin / Troponina en el laboratorio local	cutaneous adverse event / Prueba de SARS-CoV-2, CMV y Epstein-Barr en el laboratorio local para participantes del estudio con un evento adverso cutáneo grave o severo	US\$ 44
Local Direct Bilirubin / Bilirrubina directa en el laboratorio local		US\$ 26
Local Indirect Bilirubin / Bilirrubina indirecta en el laboratorio local		US\$ 28
Local CBC with Differential / Hemograma completo (CBC) con diferencial		US\$ 40
Local Viral Hepatitis / Hepatitis viral en el laboratorio local		US\$ 583
Local SARS-CoV-2 Testing (PCR Nasal Swab) / Prueba de SARS-CoV-2 en el laboratorio local (PCR por hisopado nasal)		US\$ 264
Local SARS-CoV-2 Testing (Rapid Nasal Swab) / Prueba de SARS-CoV-2 en el laboratorio local (Hisopado nasal rápido)		US\$ 106
Local Anti-nuclear Antibody / Anticuerpo antinuclear en el laboratorio local	1. For participants with clinical manifestations of liver injury or concurrent combined ALT or AST > 3 x ULN and total bilirubin > 2 x ULN if laboratory tests are unable to be performed by a central laboratory / En el caso de los participantes con manifestaciones clínicas de lesión	US\$ 76
Local Anti-smooth Muscle Antibody / Anticuerpo contra el músculo liso en el laboratorio local		US\$ 77
Local Type 1 Anti-liver Kidney Microsomal Antibodies /		US\$ 56



<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
Anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón en el laboratorio local	hepática o ALT o AST >3 x ULN y bilirrubina total >2 x ULN combinadas concurrentes si un laboratorio central no puede realizar los análisis de laboratorio	
Local Quantitative total IgG or Gamma Globulins / IgG total cuantitativa o gammaglobulinas en el laboratorio local	2. Local anti-nuclear antibody for study participants with a serious or severe cutaneous adverse event / Anticuerpo antinuclear en el laboratorio local para los participantes del estudio con un evento adverso cutáneo grave o severo	US\$ 100
Local Serum Acetaminophen Adduct / Concentraciones séricas del aducto de acetaminofeno en el laboratorio local	Anticuerpo antinuclear en el laboratorio local para los participantes del estudio con un evento adverso cutáneo grave o severo	US\$ 56
Liver Ultrasound / Ecografía de hígado	For participants with clinical manifestations of liver injury or concurrent combined ALT or AST > 3 x ULN and total bilirubin > 2 x ULN / Para participantes con manifestaciones clínicas de lesión hepática o ALT o AST >3 x ULN y bilirrubina total >2 x ULN combinadas concurrentes	US\$ 276
Liver MRI / RM de hígado		US\$ 1,089
Liver CT / TC de hígado		US\$ 665
Adjudication Fee / Honorarios de adjudicación	To be reimbursed for each complete case eCRF and package (when applicable) submitted for a potential clinical endpoint. These costs include preparation, review, submission, and query follow-up, as appropriate. / Se reembolsará por cada eCRF de caso completado y paquete (cuando corresponda) presentados para un posible criterio de valoración clínico. Estos costos incluyen la preparación, la revisión, la presentación y el	US\$ 119

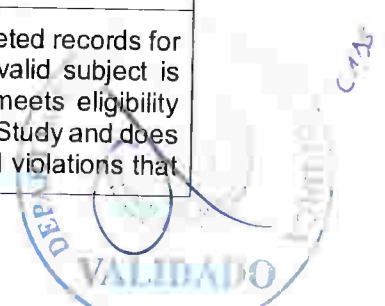


<u>Item / Artículo</u>	<u>Additional Information / Información adicional</u>	<u>Amount / Monto</u>
	seguimiento de consultas, según corresponda.	
<b>Additional Study Drug Dispensing Pharmacy Fee</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Study Drug Dispensing Pharmacy Fee is included in the visit totals in the milestone table in Section 2 above according to the Schedule of Activities of the Protocol.</li> <li>2. At Week 4, Week 13, Week 26, Week 39, Week 52, Week 78, Week 104, and Week 130 if Home Visits are completed by a third-party home health vendor.</li> </ol>	<b>US\$ 22</b>
<b>Additional Medical Resource Utilization</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Medical Resource Utilization is included in the visit totals in the milestone table in Section 2 above according to the Schedule of Activities of the Protocol.</li> <li>2. At Week 4, Week 13, Week 26, Week 39, Week 52, Week 78, Week 104, and Week 130 if Home Visits are completed by a third-party home health vendor.</li> </ol>	<b>US \$16</b>

4

*[Handwritten signature]*

<b>(5) Condiciones de pago:</b>	<b>(5) Payment Terms:</b>
<p>a) Este <u>ANEXO B</u> es para registros completados de hasta <b>20</b> sujetos válidos. Un sujeto válido se define como un sujeto que cumple con los requisitos de elegibilidad para inscribirse en el Estudio y</p>	<p>a) This <u>EXHIBIT B</u> is for completed records for up to <b>20</b> valid subjects. A valid subject is defined as a subject who meets eligibility requirements to enroll in the Study and does not have significant Protocol violations that</p>





<p>no tiene violaciones al Protocolo significativas que podrían excluir sus datos de los análisis. Este Estudio se lleva a cabo bajo una política de inscripción competitiva. El Patrocinador prevé el cierre de la inscripción luego de la aleatorización de un total de 15 000 sujetos válidos. En el caso de que haya un total de 15 000 sujetos válidos inscritos antes de que un centro alcance su objetivo de 20 sujetos válidos, no se continuará con el reclutamiento. Se aportará por los sujetos que no hayan completado el ensayo en forma prorrateada, según la cantidad de visitas completadas confirmadas y los CRF recibidos por el Patrocinador. Se aportará todas las visitas del sujeto conforme con la tabla de objetivos que aparece en la Cláusula 2 anterior. No se realizarán aportaciones por ningún sujeto que haya sido excluido del análisis debido a violaciones al Protocolo dentro del control del personal del Estudio. Los reembolsos por los gastos relacionados con los fracasos de selección se realizarán tal como se describe en la Cláusula 3 anterior.</p>	<p>would exclude his/her Data from analysis. This Study is being conducted under a policy of competitive enrollment. Sponsor anticipates closure of enrollment upon randomization of a total of 15,000 valid subjects. In the event 15,000 total valid subjects are enrolled prior to a site's reaching its valid subject goal of 20, further recruitment will be suspended. Subjects not completing the trial will be contributed for on a prorated basis according to confirmed completed visits and CRFs received by Sponsor. All contributions will be made for subject visits according to the milestone table in Section 2 above. No contribution will be made for any subject excluded from analysis because of Protocol violations within the Study personnel's control. Reimbursement for expenses related to screen failures will be made as outlined in Section 3 above.</p>
<p>b) La Institución reconoce que este es un Estudio multicéntrico diseñado para evaluar un número definido de sujetos del Estudio. Se espera que cada institución que participe en el Estudio inscriba la cantidad de sujetos del Estudio indicada en virtud de su contrato para este Estudio. Si es necesario, a medida que se desarrolle el Estudio, el Patrocinador podrá invitar a una institución a inscribir más sujetos del Estudio que los establecidos en el contrato original. En tal circunstancia, el Patrocinador podrá notificar a la Institución por escrito para permitir la inscripción de nuevos sujetos del Estudio. Por el contrario, la Institución podría no tener la oportunidad de inscribir la cantidad de sujetos del Estudio establecida anteriormente. Cuando se complete la inscripción de la cantidad prevista de sujetos del Estudio, aquellos centros que no hayan inscrito la cantidad de sujetos del Estudio estipulada en el contrato serán notificados y se les indicará que dejen de inscribir sujetos del Estudio.</p>	<p>b) Institution acknowledges this is a multicenter Study designed to evaluate a defined number of Study subjects. It is anticipated each institution participating in the Study will enroll the number of Study subjects provided for under their agreement for this Study. If required as the Study progresses, Sponsor may invite an institution to enroll more Study subjects than reflected in the original agreement. In such a circumstance, Sponsor may notify Institution via written request to allow for the enrollment of additional Study subjects. Conversely, Institution may not have the opportunity to enroll the number of Study subjects set forth above. When enrollment of the target number of Study subjects in the Study is complete, those sites that have not enrolled the contracted number of Study subjects will be notified and instructed to discontinue enrolling Study subjects.</p>

4


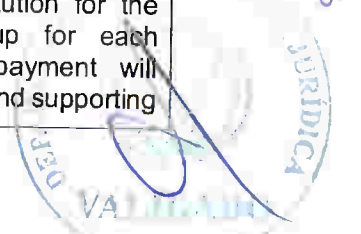
*[Handwritten signature]*

CMS



<p>c) El Patrocinador proporcionará, a través de un proveedor externo, una Tableta ePRO, por un valor de hasta <b>Setecientos Ochenta y Cinco Dólares (USD \$785)</b>, para su uso según se exige en el Protocolo. Cuando finalice el Estudio en la Institución, la Tableta ePRO se devolverá según las instrucciones del Patrocinador o de la persona designada.</p>	<p>c) Sponsor will provide, through a third-party vendor, an ePRO Tablet, valued at <b>Seven Hundred Eighty-Five Dollars (US\$ 785)</b>, for use as called for in the Protocol. Upon termination of the Study at Institution, the ePRO Tablet will be returned in accordance with Sponsor's or designee's instructions.</p>
<p>La Institución deberá inspeccionar de inmediato el Equipo después de recibirlo y notificar al Patrocinador al darse cuenta de que algún equipo está dañado o funcionando mal; (ii) usar el Equipo sólo para los fines descritos en el protocolo y de acuerdo con el manual del usuario y/o otras instrucciones provistas con el Equipo; y (iii) restringir el acceso y el uso del Equipo al personal de la Institución para quienes el uso sea requerido para la conducción del Estudio y mantener el Equipo de una manera segura diseñada para proteger dicho Equipo del uso no autorizado, robo o daño y ejercer el mismo grado de cuidado con respecto a los Equipos que la Institución ejerce con respecto a sus propios equipos de similar tipo y valor. Si debido a la negligencia, imprudencia o mala conducta intencional de la Institución, se pierde, se roba o se daña alguno de los Equipos, la Institución pagará el costo razonable de reemplazo o reparación, según corresponda, que no excederá el valor establecido anteriormente.</p>	<p>Institution shall (i) promptly inspect the Equipment following receipt and notify Sponsor upon becoming aware that any Equipment is damaged or malfunctioning; (ii) use the Equipment only for the purposes described in the Protocol and in accordance with the user manual and/or other instructions provided with the Equipment; and (iii) restrict access to and use of the Equipment to Institution personnel for whom such access and use is required to conduct the Study and maintain the Equipment in a secure manner designed to protect such Equipment from unauthorized use, theft, or damage and exercise the same degree of care with respect to the Equipment that Institution exercises with respect to its own equipment of similar type and value. If, due to the negligence, recklessness, or intentional misconduct of Institution or any Institution personnel, any of the Equipment is lost, stolen, or damaged, then Institution shall pay the reasonable cost of replacement or repair, as applicable, which shall not exceed the value set forth above.</p>
<p>d) Calibración de los equipos: la Institución será responsable de garantizar que los equipos de propiedad de la Institución usados por la Institución de conformidad con el presente Contrato reciban el servicio de mantenimiento o la calibración necesarios según las recomendaciones del fabricante o con mayor frecuencia según lo requerido por el Patrocinador. Deberán proporcionarse al Patrocinador los registros de verificación de la calibración y del mantenimiento de los equipos cuando se soliciten. Para las calibraciones que se realicen únicamente a solicitud del Patrocinador y que no sean parte del mantenimiento programado recomendado sugerido por el fabricante, el Patrocinador</p>	<p>d) Equipment Calibration: Institution shall be responsible for ensuring Institution-owned equipment utilized by Institution in accordance with this Agreement, is serviced and/or calibrated as per manufacturer's recommendation or more frequently as required by Sponsor. Records verifying the equipment calibration and maintenance shall be provided to Sponsor upon request. For calibrations that are performed solely at the request of Sponsor, and that are not part of the recommended scheduled maintenance suggested by manufacturer, Sponsor will reimburse Institution for the actual cost without mark-up for each calibration. Processing of payment will begin upon receipt of invoice and supporting</p>

A

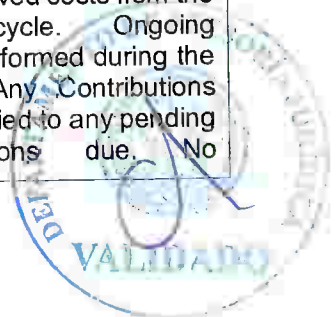
  


<p>efectuará un reembolso a la Institución por el costo real y sin sobreprecio por cada calibración. El procesamiento de la aportación comenzará una vez que se reciba la factura y la documentación de respaldo conforme al párrafo (f) a continuación.</p>	<p>documentation in accordance with paragraph (f) below.</p>
<p>e) Reuniones de Investigadores: El Patrocinador puede recomendar o exigir al Investigador principal o al Subinvestigador designado aprobado por el Patrocinador y a un enfermero o coordinador del Estudio la asistencia a reuniones, lo que incluye, aunque no de forma excluyente, las Reuniones de Investigadores. El Patrocinador proporcionará y aportará todos los gastos de transporte razonables y adecuados de conformidad con la política de transporte del Patrocinador, incluidos los gastos en alojamientos sencillos y comidas básicas asociados a dichas reuniones. Las partes acuerdan que la asistencia a estas reuniones es razonable y necesaria para asegurar que todas las partes implicadas en el Estudio comprendan perfectamente el Protocolo y sus requisitos. El procesamiento de la aportación comenzará una vez que se reciba la factura y la documentación de respaldo conforme al párrafo (f) a continuación.</p>	<p>e) Investigator Meetings: Sponsor may recommend or require the Principal Investigator, or a Sponsor-approved Sub-Investigator designee, and a Study nurse/coordinator to attend meetings, including but not limited to an Investigator's Meeting. Sponsor shall provide and pay all reasonable and appropriate travel expenses in accordance with Sponsor's travel policy, including modest lodging and meals associated with such meetings. The parties agree that attending such meetings is reasonable and necessary to ensure all parties engaged in the Study have a clear understanding of the Protocol and its requirements. Processing of contribution will begin upon receipt of invoice and supporting documentation in accordance with paragraph (f) below.</p>
<p>f) A fin de ser elegible para recibir las aportaciones, los procedimientos deben llevarse a cabo en pleno cumplimiento con el Protocolo y el presente Contrato. Los datos presentados deben estar completos, ser correctos y estar ingresados en la Captura de datos electrónicos (EDC), Sistema de respuesta de voz interactivo (IWRS) y Resultados informados por el paciente por medios electrónicos (ePRO) según las instrucciones del Patrocinador y este Contrato. Las aportaciones se realizarán, como mínimo, en forma trimestral. Estas aportaciones incluirán aportaciones por objetivos cumplidos, así como también todos los costos facturados y aprobados del ciclo de pago anterior. Durante el transcurso del Estudio, se realizarán conciliaciones permanentes.</p>	<p>f) To be eligible for any contribution, the procedures must be performed in full compliance with the Protocol and this Agreement, and Data submitted must be complete, correct and entered into the Electronic Data Capture (EDC), Interactive Web Response System (IWRS) and Electronic Patient Reported Outcomes (ePRO) in accordance with Sponsor's instructions and this Agreement. Contributions will be made, at a minimum, on a quarterly basis. These contributions will include milestone contributions, as well as, all invoiced and approved costs from the prior contribution cycle. Ongoing reconciliations will be performed during the course of the Study. Any Contributions made in error will be applied to any pending or future Contributions due. No</p>

4

*[Handwritten signature]*

CMS



<p>Todo pago hecho por error se aplicará a cualquier pago pendiente o futuro adeudado. No se realizarán aportaciones hasta que se hayan deducido todas las aportaciones erróneas. De no existir ningún pago pendiente o futuro, la Institución reintegrará inmediatamente el excedente de pago conforme a las instrucciones del Patrocinador.</p>	<p>Contributions will be made until all erroneous payments have been offset. If no pending or future Contributions exist, Institution will promptly refund overpayment, according to Sponsor's instructions.</p>
<p>Las aportaciones serán emitidos [por la] CRO en función del Presupuesto, la frecuencia de aportaciones y las condiciones de pago, según se describió anteriormente.</p>	<p><b>Contributions</b> will be issued CRO based on Budget, payment frequency and <b>Contribution</b> terms as described hereto.</p>
<p>Las aportaciones se realizarán solo al recibir las facturas correspondientes, incluida la documentación de respaldo (cuando corresponda: documentación de respaldo de terceros censurada, número de sujeto, fecha de los servicios), en la moneda especificada, según se describe a continuación. Las facturas serán pagaderas en un plazo de 30 días a partir de la fecha de recepción de la factura, por parte de la CRO, incluida cualquier documentación de respaldo correspondiente.</p>	<p><b>Contributions</b> will be made only upon receipt of corresponding invoices, including back-up documentation (where applicable: redacted 3rd party supporting documentation, subject number, date of services), in the specified currency, as described below. Invoices will be contributable within 30 days from the date of receipt by CRO of the invoice, including any applicable back-up documentation.</p>
<p>Las facturas para las aportaciones adicionales a los mencionados en este contrato (es decir, los reembolsos adicionales) también deben enviarse a la CRO y deben ser aprobadas por el Patrocinador.</p>	<p>Invoices for any additional <b>Contributions</b> to those stated in this agreement (i.e., additional reimbursements) must also be sent to CRO and approved by Sponsor.</p>
<p>Todas las facturas se emitirán de la siguiente manera:</p>	<p>All invoices shall be raised in the following manner:</p>
<p><b>Facturar a:</b></p>	<p><b>Invoices to be billed to:</b></p>
<p><b>IQVIA RDS Inc.</b></p>	<p><b>IQVIA RDS Inc.</b></p>

Handwritten signature and initials: *Q13*  
*CAAS*



<u>Las facturas (incluida la de respaldo) deben enviarse a:</u>	<u>Invoices (including back-up) should be sent to:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cargado directamente al portal de aportaciones, <a href="https://ctp.solutions.iqvia.com">https://ctp.solutions.iqvia.com</a> (método preferido y más conveniente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uploaded directly to the payments portal, <a href="https://ctp.solutions.iqvia.com">https://ctp.solutions.iqvia.com</a> (preferred method &amp; most expedient)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método alternativo, las facturas pueden enviarse electrónicamente a <a href="mailto:americas@CTP.solutions.iqvia.com">americas@CTP.solutions.iqvia.com</a>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternative method, invoices may be submitted electronically to <a href="mailto:americas@CTP.solutions.iqvia.com">americas@CTP.solutions.iqvia.com</a>.</li> </ul>
<p>El Beneficiario recibirá un correo electrónico para crear una cuenta para el portal de aportaciones. Desde el portal, el Beneficiario podrá acceder a las actividades del sujeto por protocolo, presentar facturas y ver los detalles de pago de todas las remesas realizadas por IQVIA. Si el Beneficiario tiene una cuenta preexistente, este proyecto se agregará a la lista de proyectos del Beneficiario sin necesidad de crear ningún otro acceso. Para realizar cambios en el acceso al portal del Beneficiario (p. ej., agregar/eliminar usuarios), comuníquese con <a href="mailto:americas@CTP.solutions.iqvia.com">americas@CTP.solutions.iqvia.com</a>.</p>	<p>Payee will receive an email to create an account for the payments portal. From the portal Payee will be able to access subject activities by protocol, submit invoices as well as view <b>Contribution</b> details for all remittances made by IQVIA. If Payee has a pre-existing account, this project will be added to Payee's project list with no need to create any further access. To make changes to Payee's portal access (ex: adding/removing users) please contact <a href="mailto:americas@CTP.solutions.iqvia.com">americas@CTP.solutions.iqvia.com</a>.</p>
<p>La siguiente información debe incluirse en la factura:</p>	<p>The following information should be included on the invoice:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nombre del INVESTIGADOR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ INVESTIGATOR name</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fecha de la factura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Invoice Date</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Número de la factura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Invoice Number</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nombre del Beneficiario/Centro (debe coincidir con el Beneficiario indicado en el contrato de ensayo clínico)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Payee/Site Name (must match Payee indicated in CTA)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nombre del Patrocinador</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sponsor Name</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Número del Estudio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Study Number</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Monto de pago</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Payment Amount</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Descripción completa de los servicios prestados/detalles de gasto(s)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Complete description of services rendered/details of expense(s)</li> </ul>

4

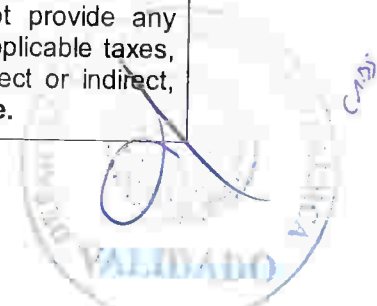
*[Handwritten signature]*



<p>Todas las consultas relacionadas con facturas y aportaciones deberán dirigirse directamente a IQVIA Clinical Trial Payments [Aportaciones de ensayos clínicos de IQVIA] a <a href="mailto:americas@ctp.solutions.iqvia.com">americas@ctp.solutions.iqvia.com</a>, y presentarse a través del Portal de aportaciones al centro, por teléfono al +1 (610) 650-1891 o por fax al +01 (610) 994-2784.</p>	<p>All invoice and <b>Contribution</b> related inquiries shall be addressed directly to IQVIA Clinical Trial <b>Contributions</b> at <a href="mailto:americas@ctp.solutions.iqvia.com">americas@ctp.solutions.iqvia.com</a>, submitted through the Site <b>Contributions</b> Portal, by telephone +1 (610) 650-1891, or fax +01 (610) 994-2784</p>
<p><b>Las facturas y cualquier documentación adjunta no deben incluir ninguna información de identificación personal de ningún Sujeto, incluidos pero no limitados el nombre o apellido del Sujeto, iniciales, fecha de nacimiento, dirección, teléfono, número de pasaporte, dirección de correo electrónico o información de tarjeta de crédito. Si las facturas o cualquier documentación adjunta contienen esta información IQVIA notificará al beneficiario. Beneficiario necesitará someter nuevamente la factura y documentación adjunta.</b></p>	<p><b>Invoices and any accompanying documentation must not include any personally identifying information of any Subject, including but not limited to Subject first or last name, initials, date of birth, address, telephone, passport number, email address, or credit card information. If invoices or any accompanying documentation do contain this information IQVIA will notify Payee. Payee will need to resubmit a redacted invoice and accompanying documentation.</b></p>
<p><b>g) Este Contrato refleja todos los costos fijos y variables relacionados con las actividades del Estudio. Los elementos no mencionados específicamente en la Cláusula 3 ni en la Cláusula 4 anteriores, que podrían incluir, por ejemplo, costos de personal, costos de capacitación, honorarios de laboratorio, radiografías, escalas y cuestionarios, honorarios del coordinador de datos, honorarios y gastos de transporte, se reflejan en la Tarifa por sujeto, según se detalla en las tablas de objetivos de la Cláusula 2 anterior. No se proporciona ningún reembolso adicional por estos costos de ninguna otra manera.</b></p>	<p><b>g) This agreement reflects all fixed and variable costs related to Study activities. Items not specifically referenced in Section 3 or Section 4 above, which might include, for example, staff costs, training costs, laboratory fees, x-rays, scales and questionnaires, data coordinator fees and travel fees, are reflected in the Per-Subject Fee as detailed in the milestone tables in Section 2 above. No additional reimbursement for these costs is otherwise provided.</b></p>
<p><b>h) Impuestos: el beneficiario será el único responsable de la aportación de todo impuesto adeudado conforme a las leyes aplicables como consecuencia de las aportaciones hechos en virtud de este Contrato. El Patrocinador y la CRO no proporcionarán ningún fondo adicional para cubrir los impuestos aplicables, honorarios</b></p>	<p><b>h) Taxes: Payee shall be solely responsible for Contribution of any taxes due in accordance with applicable laws as result of the Contributions made under this Agreement. Sponsor and CRO will not provide any additional funds to cover applicable taxes, fees, and similar levies, direct or indirect, payable now or in the future.</b></p>

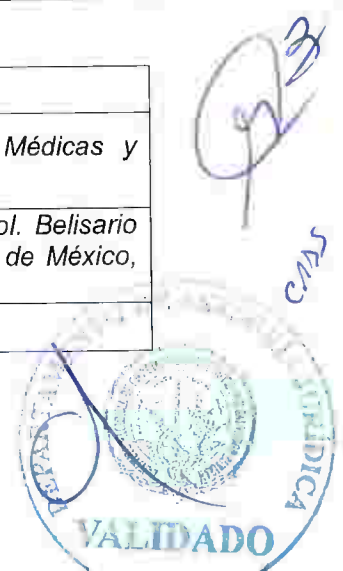
1

9/3



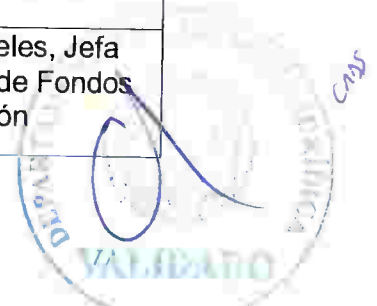
<p>y gravámenes similares, directos o indirectos, pagaderos ahora o en el futuro.</p>	
<p>i) Para evitar dudas, el investigador principal y/o la Institución son responsables de proporcionar todas las compensaciones, los beneficios y/o los seguros al personal de la investigación. También se comprende y se reconoce expresamente que el Investigador y el personal de la investigación no son elegibles para participar ni para recibir una cobertura de ninguno de los planes de beneficios, programas, políticas de empleo, procedimientos ni seguros de compensación del trabajador del Patrocinador.</p>	<p>i) For the avoidance of doubt, the Principal Investigator and/or the Institution are responsible for providing any and all compensation, benefits and/or insurance to the investigational staff. It is also understood and expressly acknowledged that the Investigator and the investigational staff are not eligible to participate in, nor are they eligible for coverage under, any of the Sponsor's benefit plans, programs, employment policies, procedures or workers compensation insurance.</p>
<p>j) Las partes acuerdan que este ANEXO B forma parte del Contrato y aclara el cronograma de aportaciones asociado con este Contrato. Los aportaciones se realizarán según lo dispuesto en este ANEXO B, y el último pago se hará una vez que el centro complete todas sus obligaciones en virtud del presente Contrato y sus anexos. El Investigador principal confirma y acepta que su criterio respecto del asesoramiento y la atención a cada sujeto no se verá afectado por la compensación que el centro reciba conforme al presente documento. Las partes acuerdan que el beneficiario que se designa a continuación es el beneficiario apropiado para este Contrato y que los aportaciones conforme a este Contrato se realizarán exclusivamente al siguiente beneficiario:</p>	<p>j) The parties agree this EXHIBIT B is part of the Agreement and clarifies the Contribution schedule associated with this Agreement. Contributions shall be made in accordance with the provisions set forth in this EXHIBIT B, with the last Contribution being made after the site completes all of its obligations under the Agreement and any exhibits thereto. The Principal Investigator acknowledges and agrees his or her judgment with respect to his or her advice to and care of each subject is not affected by the compensation the site receives hereunder. The parties agree the payee designated below is the proper payee for this Agreement and payments under this Agreement will be made only to the following payee:</p>

<b>Contract Payee / Beneficiario del Contrato</b>	
<p>Payee Name / Nombre del Beneficiario (must match name in the contract) / (debe coincidir con el nombre en el contrato)</p>	<p><i>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran</i></p>
<p>Payee Address / Dirección del Beneficiario</p>	<p><i>Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Ciudad de México, C.P. 14080, México</i></p>
<p>VAT / Tax ID / Identificación tributaria/IVA</p>	<p><i>INC710101RH7</i></p>



(tax ID must exactly match the payee name indicated above, or tax exempt when applicable) / (la identificación tributaria debe coincidir exactamente con el nombre del beneficiario indicado anteriormente o con la exención de impuestos, si corresponde)	
<b>Banking Information / Información bancaria</b>	
Bank Name / Nombre del banco	GRUPO FINANCIERO HSBC. S.A. INSTITUCIÓN DE BANCA MÚLTIPLE GRUPO FINANCIERO HSBC
Bank Street / Calle del banco	AV. PASEO DE LA REFORMA NO. 347 COL. CUAUHTÉMOC, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC
Bank City / Ciudad del banco	Ciudad de Mexico
Bank State/Province / Estado/provincia del banco	México
Bank Postal Code / Código postal del banco	06500
Bank Country / País del banco	México
Receiving Account Currency / Moneda de la cuenta de destino	MXN
Bank Account/ Cuenta Bancaria	4069475408
CLABE / N.º de clave bancaria estandarizada (CLABE)	021180040694754087
Swift Code / Código Swift	BIMEMXMM
<p>If the contracted <b>Contribution</b> Currency does not match your bank account, you may need to provide an Intermediary Bank. Please contact your Financial institution for details. If an Intermediary bank is required, please provide Bank Name, Account Number if applicable and SWIFT Code of Intermediary Bank along with all other required Wire instructions /</p> <p>Si la Moneda de pago contratada no coincide con su cuenta bancaria, es posible que deba proporcionar un Banco intermediario. Póngase en contacto con su Institución financiera para obtener detalles. Si es necesario un Banco intermediario, se debe proporcionar el Nombre del banco, el Número de cuenta, si corresponde, y el Código SWIFT del Banco intermediario, junto con todas las demás instrucciones para Transferencias electrónicas.</p>	

<b>Contact Information / Información de Contacto</b>	
Name of recipient sending invoices / Nombre de la destinataria que envía las facturas	L.A.E. Lourdes Martínez Laureles, Jefa del Departamento de Control de Fondos Especiales para la Investigación
Phone number & Email / Número telefónico y Email	5554870900 ext. 2413. lourdes.martinezl@incmnsz.mx,
Language Preference/ Preferencia de Idioma	Español/Spanish
Name of payment recipient to receive payment notification and details / Nombre del destinatario de la aportación que recibirá la notificación y los detalles de la aportación	L.A.E. Lourdes Martínez Laureles, Jefa del Departamento de Control de Fondos Especiales para la Investigación





Phone number & Email / Número telefónico y Email	5554870900 ext. 2413. lourdes.martinezl@incmnsz.mx,
Language Preference / Preferencia de Idioma	Español/Spanish

<p>La Institución tendrá treinta (30) días desde la fecha de salida del Estudio del último sujeto (LSO) para resolver cualquier discrepancia en la aportación que hubiera surgido durante el transcurso del Estudio.</p>	<p>Institution will have thirty (30) days from the Last Subject Out (LSO) date of the Study to resolve any <b>Contribution</b> discrepancies, which have arisen during the course of the Study.</p>
<p>La Institución deberá presentar todas las facturas no más de 45 días después de la última visita de cierre del centro en la Institución. El Patrocinador o la CRO se reservan el derecho de rechazar la aportación de las facturas enviadas después del período de 45 días.</p>	<p>Institution must submit all invoices no later than 45 days after the final site closeout visit at the Institution. Sponsor or CRO reserve the right to deny payment for invoices submitted after such 45 day period.</p>
<p>En caso de cambios en la información bancaria del Beneficiario, el Centro debe informar a la CRO por escrito enviando un correo electrónico a <a href="mailto:americas@ctp.solutions.iqvia.com">americas@ctp.solutions.iqvia.com</a>. La CRO se comunicará con el Centro para obtener la documentación firmada de los cambios en los detalles bancarios del beneficiario. Las partes aceptan que, en caso de cambios en los detalles bancarios del beneficiario que no involucren un cambio del Beneficiario, ni de los números tributarios ni del estado de exención tributaria, no se requiere enmienda alguna.</p>	<p>In case of changes in the Payee's bank details, Site is obliged to inform CRO in writing by sending an email to <a href="mailto:americas@ctp.solutions.iqvia.com">americas@ctp.solutions.iqvia.com</a>. CRO will contact Site to obtain signed documentation of changes to payee's bank details. The parties agree that in case of changes in payee bank details which do not involve a change of Payee, tax numbers, or tax exempt status, no further amendments are required.</p>
<p>Las Partes ratifican que el Beneficiario designado está autorizado para recibir todos las aportaciones por los servicios prestados en virtud de este Contrato.</p>	<p>The Parties acknowledge that the designated Payee is authorized to receive all of the payments for the services performed under this Agreement.</p>
<p>Todos las aportaciones para este Estudio de conformidad con el presupuesto adjunto serán pagados por la CRO en forma electrónica.</p>	<p>All <b>Contributions</b> for this Study in accordance with the attached budget will be paid by CRO electronically.</p>



Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes /  
Exhibit D: Authorization from the Relevant Committees



CIUDAD DE MÉXICO, A 22 DE DICIEMBRE DE 2023  
NO. OFICIO MCONTROL-2062/2023  
REG. CONBIOÉTICA-09-CE1-011-20160627

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
VASCO DE QUIROGA No. 15  
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI, ALC. TLALPÁN  
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080  
PRESENTE

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:

Protocolo: 70033093STR3001

"Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexián, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo"  
REF. 4757

Así mismo se notifica que se ha revisado y aprobado la siguiente documentación:

1. Protocolo clínico 70033093STR3001 Enmienda 1 del 2 de noviembre de 2022.
2. Manual del investigador JNJ-70033093; BMS-986177 (milvexián), Edición 10 del 13 de enero de 2023.
3. N.º de protocolo: 70033093STR3001; Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023.
4. N.º de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023.
5. Instrucciones de uso: Medicamento del estudio con puré de manzana 13 de febrero de 2023 [V02 MEX(es)]
6. Instrucciones de uso: Medicamento del estudio con sonda nasogástrica (NG) 13 de febrero de 2023 [V02 MEX(es)]
7. Mensaje por correo electrónico y carta de hito importante, 27 de enero de 2023 [V01 MEX(es)]
8. Carta de logro importante, 7 de febrero de 2023 [V01 MEX(es)01]
9. Folleto para el paciente, 27 de enero de 2023 [V01 MEX(es)]
10. Tarjeta de identificación del paciente, 12 de enero de 2023 [V02 MEX(es)]

El presente documento se elaboró en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, el 22 de diciembre de 2023.



2023  
Francisco  
VILLA






- 11. Guía del estudio para el paciente, 27 de enero de 2023 [V01 MEX(es)]
- 12. Capturas de pantalla de la tableta eCOA EQ5D5L (evaluación digital del entrevistador), V1.0 01Feb23
- 13. Capturas de pantalla de la tableta EQ5D5L eCOA, V1.0 01Feb23
- 14. Capturas de pantalla de la tableta Janssen 70033093STR3001 Instrucciones 2 eCOA, V1.0 01Feb23
- 15. Capturas de pantalla de la tableta Janssen 70033093STR3001 Instrucciones eCOA, V1.0 01Feb23
- 16. Capturas de pantalla de Janssen 70033093STR3001 (Tablet Training (Opcional) eCOA Tablet), V1.0 01Feb23
- 17. Capturas de pantalla de la tableta PROMIS-29 eCOA, V1.0 26Ene23
- 18. PRO\_AE\_Text (Mexico-Spanish) V3.0, 27APR2021
- 19. Carpeta de bienvenida al estudio, 27 de enero de 2023 [V01 Global(en)]
- 20. Carpeta de bienvenida al estudio, 27 de enero de 2023 [V01 HUN(hu)]
- 21. Realización del estudio durante un desastre natural/alteración considerable/pandemia, 2 de noviembre 2022
- 22. Justificación para incluir una población especial, como los pacientes de edad avanzada, 2 de enero de 2023.
- 23. Justificación para el uso de placebo, 2 de enero de 2023.
- 24. Justificación para recopilar datos de origen étnico, 21 de enero de 2023.

La vigencia de la aprobación termina el día 22 de diciembre de 2024. 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.

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

Sin más por el momento, quedamos de Usted.

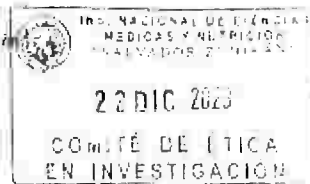
  
DR. CARLOS A. HINOJOSA BECERRIL  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ATENTAMENTE,

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

c.c.p. Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, Director de Investigación

CAHB:SHJ:mg



Avenida Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI Ciudad de México Tel: 55 54 67 00 00 www.incmn.mx







CMS

**Anexo E:** Consentimiento Informado (adjunto al presente sin numeración consecutiva) /  
**Exhibit E:** Informed Consent Form (attached hereto without consecutive page numbering)



FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PRINCIPAL

**Título del protocolo:** Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexian, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo

LIBREXIA-ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

**Número del protocolo del estudio:** 70033093STR3001

**Medicamento del estudio:** Milvexian

**Patrocinador del estudio:** Janssen Research & Development, LLC

**Dirección del patrocinador:** 920 Route 202 South Raritan, New Jersey 08869, EE. UU.

**Representado por:** IQVIA RDS QUINTILES MEXICO, S. DE R.L. DE C.V., Viaducto Río Becerra 27, Piso 1, Colonia: Nápoles, C.P. 03810, Delegación: Benito Juárez, CDMX, México.

**Nombre del investigador principal:** Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

**Nombre del centro:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

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

**Número de teléfono del centro:** 55 5487 0900 Ext 2523 Y 4177

**Número de teléfono disponible las 24 horas en caso de emergencia:** 55 5455 2962

Nombre e información del Comité de ética en investigación. Si tiene preguntas sobre sus derechos como participante, comuníquese con Sergio César Hernández Jiménez, presidente del Comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, quien también está disponible en los teléfonos de oficina 55 5487 0900 Ext 6109

4

N° de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI prin. paí del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023

Traducido del inglés al español por YES50001 el 18 oct 2023

Página 1 de 22





Estimado/a Sr./Sra.:

Se le invita amablemente a participar en un estudio de investigación clínica porque ha tenido un accidente cerebrovascular isquémico o un accidente isquémico transitorio.

**Las siguientes son algunas cosas adicionales que le conviene saber:**

1. Su participación en un estudio de investigación es voluntaria y no es parte de su atención médica habitual. **también podría negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin perder los beneficios a los que tiene derecho.**
2. **Antes de firmar este documento, debe recibir una explicación clara y completa sobre el propósito de este estudio de investigación; tiene derecho a que le respondan cualquier pregunta y que aclaren todas las dudas que pueda tener sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros aspectos relacionados con la investigación y el tratamiento hasta que los comprenda plenamente.**
3. Tómese su tiempo para decidir; puede llevarse un duplicado no firmado de esta forma para leerla de nuevo y comentarla con sus otros médicos, familiares y amigos.
4. Haga las preguntas que tenga al médico y al personal del estudio.

**Gracias por dedicar el tiempo necesario a considerar si desea participar en este estudio. Si firma este consentimiento, no renuncia a sus derechos legales como paciente.**

*Es posible que la información contenida en esta forma de consentimiento informado sea confidencial para el patrocinador. El patrocinador le comparte esta información con el propósito de invitarlo a tomar una decisión informada sobre su participación en el estudio de investigación. Le pedimos amablemente que considere como delicada esta información cuando comente detalles sobre el estudio de investigación con personas que no sea(n) su(s) proveedor(es) de atención médica, familiares y amigos.*

#### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

##### ¿Por qué se realiza este estudio?

El propósito de este estudio es determinar si un medicamento experimental, llamado milvexian, añadido al estándar de atención, es seguro y útil para disminuir el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos futuros en participantes después de un accidente cerebrovascular isquémico o un accidente isquémico transitorio, en comparación con el placebo (tableta sin medicamento activo), cuando se agrega al estándar de atención.

Toda referencia a las palabras "medicamento del estudio" puede significar el milvexian o placebo.

##### Información general acerca del estudio

En este estudio participarán aproximadamente 15,000 pacientes en todo el mundo. En México, se espera que participen alrededor de 197 pacientes en este estudio de investigación.

Si participa en el estudio, estará en él como máximo aproximadamente 42 meses. El tiempo promedio de participación será de aproximadamente 15 meses.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del Inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023

Página 2 de 3





A veces, durante un estudio es posible que el patrocinador se entere de nueva información acerca del medicamento del estudio, los riesgos o algo más. El médico/personal le informarán oportunamente si surge nueva información que pudiera hacerle cambiar de opinión acerca de seguir participando en el estudio.



Es importante que los participantes de los estudios de investigación clínica sean diversos y que todos los tipos de personas estén representados. Ciertos padecimientos o enfermedades pueden afectar a las personas de manera diferente según su edad, sexo, raza/origen étnico y los genes que tienen. Al incluir a una amplia gama de personas en los estudios, es posible que obtengamos más información sobre cómo funciona un medicamento del estudio en un grupo específico de personas y qué tan seguro es.

**Fin de texto.**

N° de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.  
Traducido del inglés al español por YESS0001 el 16 oct 2023

Página 3 de 22

9





INSTITUTO MEXICANO DE  
SEGURO SOCIAL  
MUTUALIDAD  
ALVARO OBREGÓN

¿QUE SUCEDERA DURANTE EL ESTUDIO?

El estudio se divide en 3 partes.

1	2	3
<p><b>Selección</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe reunir los requisitos para participar en este estudio y firmar esta forma de consentimiento informado para comenzar.</li> <li>• En las 48 horas siguientes al inicio de un accidente cerebrovascular isquémico o un accidente isquémico transitorio.</li> <li>• Se realizarán exámenes médicos y pruebas para saber si puede participar en el estudio.</li> <li>• No recibirá el medicamento del estudio durante este tiempo.</li> </ul>	<p><b>Periodo de tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hay un periodo de tratamiento de duración variable.</li> <li>• Hasta aproximadamente 41 meses.</li> <li>• Visitas múltiples para exámenes y pruebas de salud.</li> <li>• Recibirá el medicamento del estudio durante este tiempo.</li> </ul>	<p><b>Seguimiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodo de seguimiento de 30 días</li> <li>• Después de interrumpir el medicamento del estudio, habrá 1 visita para exámenes y pruebas de salud.</li> <li>• No recibirá el medicamento del estudio durante este tiempo.</li> </ul>

¿QUÉ OCURRE DURANTE LAS VISITAS DEL ESTUDIO?

**Procedimientos y actividades del estudio**

En esta tabla se describen todos los procedimientos que puede esperar que se realicen durante el estudio. No se realizarán todos los procedimientos en cada visita. El médico/personal del estudio le explicarán esto más detalladamente.

Procedimiento	¿Qué es?	¿Cuándo se realiza?

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.  
Traducido del inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023

Página 4 de 22





INSTITUTO MEXICANO DE INVESTIGACIONES Y SALUD REPRODUCTIVA  
SALVADOR ZEPEDA

<b>Consentimiento informado</b>	El médico/personal del estudio hablarán con usted acerca del estudio y usted decidirá si desea participar.	Visita de selección
<b>Revisión de los antecedentes médicos</b>	Hablará sobre su estado de salud actual y pasado con el médico/personal del estudio.	Visita de selección
<b>Revisión de medicamentos</b>	Hablará con el médico/personal del estudio sobre cualquier medicamento que tome.	Cada visita
<b>Examen físico</b>	El médico/personal del estudio revisarán su cuerpo para evaluar su salud general.	Día 1
<b>Medición del peso corporal y estatura</b>	El médico/personal del estudio también evaluarán su estatura y su peso.	Visita de selección
<b>Signos vitales</b>	El médico/personal del estudio le medirán la presión arterial y el pulso.	Día 1, visitas de los meses 1, 6, 12, 24 y 30, y a intervalos de aproximadamente 6 meses en lo sucesivo, incluyendo la visita de fin del tratamiento
<b>Revisión de efectos secundarios</b>	En cada visita, el médico/personal del estudio le preguntarán sobre efectos secundarios.  Los efectos secundarios son todas las reacciones inesperadas o no deseadas que pudieran ocurrir al recibir un medicamento o someterse a un procedimiento.	Cada visita o en cualquier momento en que ocurran cambios en su salud
<b>Prueba de embarazo</b> (Solo si es una mujer que se puede embarazar)	Si es una mujer que se puede embarazar, se le pedirá que proporcione una muestra de orina o de sangre para comprobar si está embarazada.	Selección (antes de la primera dosis del medicamento del estudio)
<b>Cuestionarios</b>	Se le entregará un cuestionario para que responda preguntas acerca de cómo se siente. Esto será usando un dispositivo electrónico. Estas	En los meses 3 y 12, y cada 12 meses en lo sucesivo y al fin del tratamiento, además, si se informa sobre un evento de

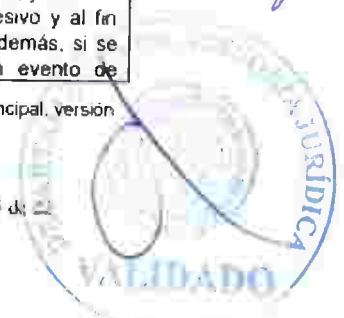
Handwritten signature and initials in blue ink.

N° de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YESS0001 el 18 oct 2023

Página 5 de 22







	preguntas proporcionarán información importante sobre cómo se siente durante el estudio al patrocinador del estudio.	accidente cerebrovascular después de la inclusión en el estudio, aproximadamente 3 meses después.
<b>Escalas de evaluación de pacientes neurológicos</b>	Las escalas son evaluaciones escritas con las que se mide la discapacidad de un paciente después de un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio.	Selección, día 1, mes 1, mes 3, fin del tratamiento; además, en caso de un evento de accidente cerebrovascular que se reporta después de la inclusión en el estudio, al momento de dicho evento y de nuevo aproximadamente a los 3 meses.
<b>Obtención/pruebas de sangre</b>	<p>El médico/personal del estudio le extraerá sangre de una vena del brazo. Es posible que se forme un moretón o tenga irritación en el sitio donde la aguja penetra la piel. Algunos pacientes se podrían desmayar y, en casos poco frecuentes, puede contraer una infección.</p> <p>En total, se extraerán aproximadamente 48.5 ml (aproximadamente 3.25 cucharadas) de sangre durante todo el estudio. A veces será necesario repetir una prueba en sangre. Su sangre se usará para lo siguiente. Verificar su estado de salud general. Se extraerá una muestra de sangre para realizar pruebas futuras de hepatitis viral, si es necesario. El médico/personal del estudio le comentarán los resultados de las pruebas. Se le informará si hay algún cambio en las pruebas que se realicen con sus muestras en este estudio.</p>	<p>Las muestras para la evaluación de la salud general se obtienen en la selección; día 1, meses 1, 3, 6, 12, 18 y 24, y anualmente en lo sucesivo hasta (e incluida) la visita de fin del tratamiento.</p> <p>Muestra de retención para hepatitis viral: Día 1 (antes de la primera dosis del medicamento del estudio)</p>

4

Si el centro del estudio no cuenta con el equipo para realizar alguno de los procedimientos del estudio, el médico del estudio le indicará que vaya a otro lugar para que se realicen estas

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023. Traducido del inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023





evaluaciones. El médico del estudio tiene acuerdos con dichas instalaciones, de modo que pueda ser atendido sin costo para usted.

El médico del estudio le proporcionará la forma de información como complementaria sobre procedimientos y evaluaciones del estudio, en la que se indica a cuáles instalaciones debe ir para que se realicen dichos procedimientos, con el fin de que tenga la información disponible en todo momento.

**Reglas del estudio**

A fin de participar en el estudio, debe seguir la lista de cosas que hacer y no hacer mostrada abajo.

<b>Reglas generales del estudio</b>	
<b>Haga lo siguiente</b>	<b>No haga lo siguiente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionar información correcta acerca de sus antecedentes médicos y su estado de salud</li> <li>• Informar al médico/personal del estudio sobre los problemas de salud que tenga durante el estudio</li> <li>• Presentarse a todas las citas de las visitas del estudio</li> <li>• Llevar con usted la tarjeta de participación en el estudio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No participar en otros estudios de investigación médica</li> <li>• No embarazarse</li> </ul>
<b>Medicamentos</b>	
<b>Haga lo siguiente</b>	<b>No haga lo siguiente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informar al médico/personal del estudio acerca de todo nuevo medicamento o suplemento/medicina de a base de hierbas que reciba durante el estudio o cambios en sus medicamentos o medicinas</li> <li>• Tomar el medicamento del estudio como se le indique</li> <li>• Devolver el medicamento del estudio no usado y todos los envases vacíos en las visitas, según las instrucciones del médico/personal del estudio</li> <li>• Mantener el medicamento del estudio fuera del alcance de los niños</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No tomar ningún otro medicamento o remedio, a menos que el médico/personal del estudio los aprueben previamente, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, como las vitaminas y medicamentos a base de hierbas</li> <li>• No dar el medicamento del estudio a nadie más</li> </ul>

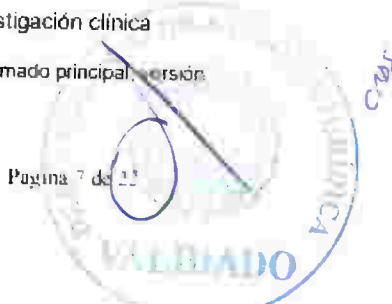
**Compromisos del Investigador**

- El investigador se comprometerá a mantener la confidencialidad
- Reportará las presuntas reacciones adversas y eventos adversos que usted pueda tener
- Seguirá el protocolo de acuerdo con las buenas prácticas clínicas
- Debe conducirse de acuerdo con las normas locales para estudios de investigación clínica

N° de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YESS0001 el 16 oct 2023





INSTITUCIÓN INTERNACIONAL DE  
ENFERMEDADES MULTIPLES  
SALVADOR ZUBIRAN

## PROCEDIMIENTOS REMOTOS

Tiene la opción de realizar algunas visitas del estudio de forma virtual (por ejemplo, por teléfono o videollamada). El personal del centro del estudio le proporcionará más información acerca de cómo se realizarán estas visitas virtuales y sobre las herramientas que utilizan.

### VISITAS DE ATENCIÓN MÉDICA DOMICILIARIA

En caso de que un paciente no pueda asistir a las visitas del estudio en el centro de investigación debido a circunstancias atenuantes, el centro del estudio podría explorar opciones de atención médica domiciliaria para garantizar el seguimiento completo del paciente. Esto solo se realizará según lo permitan las leyes y lineamientos locales del país para la atención médica domiciliaria.

### MEDICAMENTO DEL ESTUDIO/OTROS MEDICAMENTOS

#### ¿Qué es el medicamento del estudio?

El medicamento que se está estudiando se llama milvexian.

El milvexian no está aprobado para su uso en ningún país por ninguna autoridad regulatoria que proteja la salud pública mediante la supervisión de la seguridad y la eficacia de los medicamentos. Por lo tanto, solo se puede usar en un estudio de investigación, como este.

#### ¿Qué tratamiento recibiré?

Recibirá el milvexian o un placebo. El placebo es una tableta sin medicamento activo. Se le incluirá en un grupo de tratamiento al azar.

En este estudio, hay 2 grupos de tratamiento, que reciben el milvexian o placebo. Tendrá probabilidades de 50 % de que se le asigne a uno de los grupos.

Durante el estudio, usted y el personal del estudio desconocerán en cuál grupo de tratamiento está. Sin embargo, en caso necesario por una emergencia médica, el médico/personal del estudio pueden averiguar rápidamente en cuál grupo de tratamiento está. Además, seguirá recibiendo el estándar de atención actual según las recomendaciones de su médico.

#### ¿Cómo debo tomar el medicamento del estudio?

El medicamento del estudio es una tableta que tomará dos veces al día, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Si omite una dosis del medicamento del estudio o vomita parcial o totalmente el medicamento del estudio, infórmelo al médico/personal del estudio.

#### ¿Cuáles otros tratamientos están disponibles fuera de este estudio?

En lugar de participar en este estudio, podría decidir que recibirá el tratamiento estándar con los medicamentos que su médico ya está usando para tratar su accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular.

El estándar de atención actual para la prevención secundaria de eventos cerebrovasculares recurrentes después de un accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico o transitorio es la terapia antiplaquetaria sencilla o doble, junto con la modificación de los factores de riesgo a nivel del paciente mediante el aumento de la actividad física y la interrupción del tabaco, y el manejo de los factores de riesgo vascular, como la hipertensión arterial, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y control glucémico.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

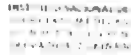
Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.  
Traducido del inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023

Página 8 de 11





El médico del estudio le explicará los riesgos y beneficios de estos otros tratamientos. Responderá las preguntas que tenga respecto a la alternativa, que es el estándar de atención.



#### ¿Qué sucederá con mis medicamentos actuales?

Debe informar al médico/personal del estudio acerca de todos los medicamentos de venta con receta y de venta libre que usa. Esto incluye vitaminas y suplementos a base de hierbas.

A menos que el médico del estudio le indique lo contrario, seguirá usando sus medicamentos actuales mientras participe en este estudio. No interrumpa ninguna de las medicinas que recibe actualmente, a menos que el médico/personal del estudio le indiquen que debe hacerlo.

#### ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS Y RIESGOS POR PARTICIPAR?

##### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios?

Los eventos adversos también se conocen frecuentemente como efectos secundarios o efectos adversos

##### Posibles molestias, efectos secundarios y riesgos relacionados con el milvexian

En cada visita con el médico del estudio, informe acerca de los síntomas nuevos que haya experimentado desde el momento de su última visita o cualquier anomalía en análisis de laboratorio de la que un proveedor de atención médica le haya informado fuera del estudio.

El milvexian es un anticoagulante que es parte de una clase de medicamentos relacionados con riesgo de sangrado. Podría ocurrir sangrado menor, como sangrado nasal, sangrado de las encías o moretones. Podría haber sangrado más serio en órganos críticos del cuerpo, como el cerebro, estómago o intestinos. También podría ocurrir aumento del sangrado durante operaciones o procedimientos invasivos. Un evento de sangrado serio puede ser peligroso, incapacitante de forma permanente o mortal.

Con base en lo que sabemos hasta ahora sobre el milvexian, las reacciones adversas al medicamento (posiblemente relacionadas con el milvexian) incluyen erupción, hinchazón (principalmente de los pies, piernas o tobillos) y diferentes tipos de eventos de sangrado.

Los eventos de sangrado reportados variaron desde sangrado leve (por ejemplo, sangrado nasal, sangrado de las encías, moretones y sangrado en un sitio de inyección [área donde se había aplicado una inyección o aguja] o en un sitio quirúrgico [operación] hasta sangrado serio que causó una hospitalización (por ejemplo, sangrado del estómago, intestinos, hemorroides sangrantes, sangre en la orina o la materia fecal, sangrado en la cabeza o en el área de un accidente cerebrovascular previo y sangrado durante una intervención quirúrgica)

Estos eventos de sangrado ocurrieron mientras los pacientes tomaban el milvexian, solo o con otros medicamentos anticoagulantes. Por lo tanto, no se puede excluir ni confirmar el papel del milvexian en estos eventos.

Cabe mencionar que se reportaron casos de erupción que llevaron a la hospitalización en pacientes que tomaban varios medicamentos además del milvexian (medicamento del estudio activo). Aunque es posible que el medicamento no haya causado esos tipos de erupciones severas, por el momento no se puede excluir su contribución.

N° de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YES59001 el 16 oct 2023

Página 9 de 22




 Prasugrel

 INSTITUTO MEXICANO DE  
 CIENCIAS MÉDICAS  
 Y NUTRICIÓN  
 SALVADOR E. BIRAN

Deje de tomar el medicamento del estudio y llame de inmediato al médico del estudio si la erupción incluye alguno de los trastornos siguientes:

- Erupción de la piel que cubre una gran parte del cuerpo.
- La erupción es dolorosa o con ampollas.
- Tiene llagas (lesiones) en otras áreas, como los ojos, interior de la boca o la nariz, vagina, abertura (orificio) de la uretra, glánde del pene y ano.
- Síntomas que experimente poco antes de la erupción, como aparición repentina de malestar general (no sentirse bien), cansancio inusual, fiebre (mídase la temperatura), pérdida del apetito, escozor, enrojecimiento o ardor en los ojos, dolor en la boca o dificultad para tragar.

Se ha observado aumento de los valores de laboratorio del hígado (hepáticos) en estudios clínicos realizados con el milvexian. Aunque es posible que el milvexian no haya causado estos aumentos, su contribución no se puede descartar por el momento. El médico del estudio vigilará el funcionamiento del hígado durante su participación en el estudio. Informe al médico del estudio si tiene color amarillento de la piel o los ojos, heces de color claro, comezón o cansancio extremo e inusual, pérdida del apetito, náusea o vómito continuos, dolor abdominal u orina oscura, o si le informaron que tiene aumento en los valores de laboratorio del hígado.

Se han observado casos de trastornos de los riñones (renales), que se revelaron principalmente por valores anormales de los riñones, en estudios clínicos realizados con el milvexian. Se observaron cambios médicamente significativos en pacientes que recibieron 200 mg de milvexian dos veces al día más frecuentes que en los tratados con dosis más bajas de milvexian o placebo (tableta inactiva). Esta dosis alta no se usará en estudios en los que se inscriban pacientes. El médico del estudio vigilará el funcionamiento de los riñones durante su participación en el estudio. Informe al médico del estudio si le han dicho que tiene valores de laboratorio anormales de los riñones.

Con todos los medicamentos, hay riesgo posible de una reacción alérgica, que podría ser potencialmente mortal. Debe interrumpir el medicamento del estudio y buscar de inmediato ayuda médica si cree que tiene alguno de los síntomas siguientes de una reacción alérgica seria: dificultad para respirar, hinchazón de la cara, boca, labios, enclás, lengua o cuello, o convulsiones. La pérdida del conocimiento, el choque y la muerte podrían resultar de insuficiencia cardíaca y pulmonar en casos poco frecuentes.

### Riesgos adicionales

Debe revisar todos sus medicamentos actuales con el médico del estudio al comienzo del estudio e informarle durante el estudio si hay algún cambio en sus medicamentos actuales o se agregan nuevos medicamentos. Esto es para asegurarse de que no esté usando medicamento que estén prohibidos (por ejemplo, la isoniazida, un medicamento usado para la prevención y tratamiento de la tuberculosis).

Con ciertos medicamentos, como los mencionados abajo, puede haber aumento del sangrado mientras toma el milvexian. Si está usando alguno de los medicamentos enumerados o le piden que los empiece a tomar durante el estudio, debe comentarlo de inmediato con el médico del estudio.

- Salicilatos (Aspirina y productos que contienen Aspirina)
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el naproxeno
- Cualquier anticoagulante, como:
  - Antagonistas de la vitamina K
  - Anticoagulantes orales directos (por ejemplo, Xarelto<sup>®</sup> [rivaroxabán], Eliquis<sup>®</sup> [apixabán] y Pradaxa<sup>®</sup> [dabigatrán])
  - Clopidogrel (por ejemplo, Plavix<sup>®</sup>)
  - Ticagrelor (por ejemplo, Brilinta<sup>®</sup>)

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del Inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023

Página 10 de 12





- Prasugrel

Podría haber riesgos con el uso de milvexian solo o con otros medicamentos que todavía se desconocen. Durante el estudio, el patrocinador obtendrá nueva información acerca del medicamento del estudio y los riesgos. Es posible que esta nueva información lo haga cambiar de opinión sobre su participación en el estudio. Si se descubre información nueva y relevante, el médico del estudio se la hará saber oportunamente.

## PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE LA PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

### ¿Se me pagará?

No se le pagará por participar en este estudio. Usted, y si corresponde, el cuidador que lo acompaña, recibirán un reembolso para cubrir los costos de transporte y/o estacionamiento cuando vaya a las visitas del estudio.

Si vive en otra ciudad o muy lejos del centro de investigación se le podría otorgar, mediante autorización previa del Comité de ética en investigación y el patrocinador a solicitud del investigador principal, mayor apoyo económico para cubrir otros gastos (transporte, alojamiento y comidas).

### ¿Quién paga el medicamento del estudio y las pruebas?

El siguiente es un requisito según la Declaración de Helsinki. En esta sección se incluye un marcador de posición para información sobre posibles conflictos de intereses, el cual debe ser completado por el centro (investigador). Incluye las relaciones financieras o intereses relacionados con el estudio, por ejemplo, la fuente de los fondos y los acuerdos de financiamiento para la realización y revisión del estudio, o la información acerca de acuerdos de financiamiento o intereses de una institución o un investigador, como acciones del patrocinador o patentes del producto en investigación. Declare si el investigador no tiene relaciones o intereses financieros relacionados con el estudio.

Janssen Cilag, S.A. de C.V., una compañía de Johnson & Johnson, pagará al médico del estudio o a la institución por realizar el estudio, el medicamento del estudio y las pruebas que forman parte del estudio.

El médico del estudio Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito no tiene una participación significativa en Johnson & Johnson. No tiene derechos de propiedad o financieros sobre el medicamento del estudio, como patentes, marcas registradas, derechos de autor o acuerdo de licencia. No recibe pagos significativos de otros tipos, y la compensación por realizar este estudio no influye en los resultados del estudio.

Recibirá sin cargo alguno el medicamento del estudio y todas las pruebas médicas que se relacionen con el estudio y que sean necesarias. Además, Janssen-Cilag, S.A. de C.V. pagará los medicamentos que se relacionen directamente con su participación en el estudio.

### ¿Puede el personal del estudio retirarme del estudio?

Si, el médico/personal del estudio y el patrocinador del estudio tienen el derecho a retirarlo del estudio en cualquier momento, con o sin su consentimiento. Esta decisión se tomará si:

- Dejar de participar es lo mejor para usted desde el punto de vista médico.
- Usted no sigue las instrucciones del personal del estudio.
- El estudio se cancela.
- Usted ya no cumple con los criterios de elegibilidad.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YES50001 el 16 oct 2023

Página 11 de 22





INSTITUTO DE FORMACIÓN Y CAPACITACIÓN  
MÉDICA Y PROFESIONAL  
EL SALVADOR ZIBERAM

El médico/personal del estudio le comentarán las razones para retirarlo del estudio, otras opciones de tratamientos o investigaciones y los planes para darle seguimiento respecto a efectos secundarios, si es necesario.

#### ¿Puedo cambiar de opinión sobre mi participación?

Sí, puede aceptar ahora la participación en el estudio y cambiar de opinión en cualquier momento y por cualquier razón. Se puede retirar del estudio y su decisión no cambiará la atención que recibe normalmente de los médicos.

Puede hablar con el médico/personal del estudio antes de que tome esta decisión.

#### ¿Qué sucede si interrumpo prematuramente el medicamento del estudio?

Si interrumpe prematuramente el medicamento del estudio, el médico/personal del estudio seguirán vigilando su salud hasta que el estudio se complete oficialmente. Esto es para asegurarse de que no tenga efectos secundarios inesperados que puedan haber continuado después de que interrumpió el medicamento del estudio. Esta información se agregará a su registro del estudio.

Si tiene efectos secundarios después de interrumpir prematuramente el medicamento del estudio, es posible que el médico/personal del estudio se comuniquen con sus otros médicos que lo atienden normalmente. Al firmar esta forma de consentimiento, acepta que se puede obtener esta información y agregarla a su registro del estudio, a menos que usted indique lo contrario.

#### ¿Qué ocurre si quiero retirarme del estudio?

Si no desea continuar participando en el estudio, podría hablar sobre la reducción del número de visitas o pruebas con el médico del estudio. Otras opciones serían:

- Visitas menos frecuentes en la clínica
- Teléfono, correo electrónico, carta u otro contacto con usted
- Teléfono, correo electrónico, carta u otro contacto con un amigo cercano, familiar u otro médico
- Revisión de registros médicos disponibles (de acuerdo con las normas del país)

El médico del estudio seguirá vigilando su estado de salud. Si el médico/personal del estudio no se pueden comunicar con usted por medios convencionales (por ejemplo, visita en la clínica/consultorio, teléfono, correo electrónico, fax, correo certificado o los contactos de respaldo adicionales que proporcione), también podría obtener más información usando registros públicos, para conocer más sobre su estado de salud.

Conocer su estado de salud durante el estudio y al final de este es muy importante para el seguimiento de seguridad completo y la información del estudio. Al firmar esta forma de consentimiento, acepta otorgar su permiso para que el médico del estudio consulte los contactos de familiares y amigos cercanos proporcionados, sus otros médicos, registros médicos o registros públicos para determinar su estado de salud general si no se puede comunicar con usted por medios convencionales (por ejemplo, visita en la clínica/consultorio, teléfono, correo electrónico, fax o correo certificado).

Al firmar esta forma de consentimiento, acepta que se puede obtener esta información y agregarla a su registro del estudio, a menos que usted indique lo contrario.

Si decide suspender prematuramente su participación en el estudio y retira en cualquier momento su consentimiento, acepta que no limitará el uso de la información que se haya recopilado sobre usted para los fines del estudio hasta el momento en que retire su consentimiento. El patrocinador seguirá recopilando información sobre usted como se describe en otras secciones de esta forma de consentimiento (consulte "¿Qué sucede si dejo de tomar prematuramente el medicamento del estudio?" y "¿Qué sucede si quiero

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023

Página 11 de 13





retirarme del estudio?"). El patrocinador no recopilará nueva información acerca de usted en ninguna de las partes del estudio para las que usted haya retirado su consentimiento.

**¿Puedo tomar el medicamento del estudio después de que termine el estudio?**

Ya no recibirá el medicamento del estudio después de que termine el estudio. El médico/personal del estudio le comentarán sus opciones de atención médica futura.

**¿Cuáles son los beneficios por unirse a este estudio?**

No hay ninguna garantía de que obtendrá algún beneficio médico por participar en este estudio. La información que obtengamos de este estudio nos podría ayudar en el futuro a tratar mejor a personas con riesgo de experimentar un accidente cerebrovascular adicional.

**¿Qué sucederá con los médicos que me atienden normalmente?**

Es posible que el médico/personal del estudio informen a sus médicos habituales acerca de su participación en este estudio y dichos médicos podrían reportar efectos secundarios. Es importante que sus otros médicos sepan que recibe un medicamento del estudio.

**¿QUE PASA SI ALGO SALE MAL?**

Se le proporcionará atención médica si necesita tratamiento de eventos adversos o lesiones que hayan ocurrido como resultado del medicamento del estudio o cualquier procedimiento del estudio mismo, los costos serán cubiertos por el patrocinador con cargo al presupuesto del estudio. Póngase en contacto con el médico del estudio si cree que experimentó una lesión o enfermedad como resultado de su participación en el estudio.

El patrocinador no pagará los costos del diagnóstico o tratamiento de una condición o lesión que no esté relacionada con el medicamento del estudio o cualquier procedimiento del estudio. Tampoco pagará los gastos relacionados con el avance esperado de un padecimiento médico preexistente o subyacente no relacionado con el estudio.

Si tiene un evento adverso, el médico del estudio realizará una primera evaluación de la correlación del medicamento del estudio con el evento adverso reportado. Después, el personal que asigne el patrocinador realizará una evaluación para confirmar la correlación del evento adverso con el medicamento del estudio. Si es necesario un reembolso de gastos de atención médica por un evento adverso relacionado con el medicamento del estudio, el patrocinador lo reembolsará de acuerdo con los lineamientos del patrocinador. En todo caso, la institución médica puede proporcionar la atención médica necesaria y el patrocinador reembolsará según sea necesario.

En ningún caso el patrocinador pagará el tratamiento por una lesión o enfermedad que no sea un resultado directo del estudio.

Para ayudar a evitar lesiones, es muy importante que siga todas las instrucciones que el médico del estudio le indique.

La declaración anterior no limita sus derechos legales.

El patrocinador contrató una póliza de seguro con Chubb Seguros México, S.A., con el número de póliza 63394. A fin de proceder con la cobertura de la póliza, su información personal se compartirá con Chubb Seguros México, S.A., la compañía aseguradora.

**PRECAUCIONES**

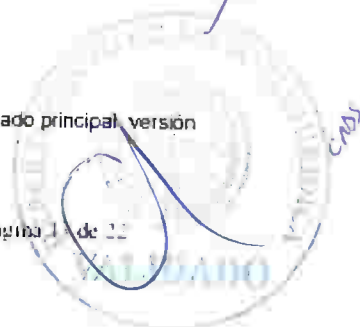
**Control de la natalidad y embarazo durante el estudio**

**¿Qué sucede con el control de la natalidad y embarazos durante el estudio?**

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023







En estudios de hembras preñadas a las que se administró milvexian, no se observó ningún efecto en los animales en gestación. La relación de este hallazgo con personas que toman el milvexian es incierta.

Si es una mujer que se puede embarazar, se le realizará una prueba de embarazo en orina durante la selección. En algunos casos, se podría realizar la prueba en sangre, para asegurarse de que no está embarazada.

Si es sexualmente activa y se puede embarazar, debe usar un método anticonceptivo durante el estudio y por 4 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Los métodos anticonceptivos que se pueden usar durante este estudio incluyen:

- Anticonceptivo hormonal combinado (estrógenos y progestágeno) oral, intravaginal, transdérmico o inyectable
- Anticonceptivo hormonal oral o inyectable solo de progesterona
- Anticonceptivo hormonal implantable solo de progestágeno
- Dispositivo intrauterino (DIU) o sistema intrauterino (SIU) liberador de hormonas
- Oclusión bilateral de las trompas (también conocida como ligadura de trompas)
- Pareja con vasectomía (*la pareja es su única pareja sexual*)
- Abstinencia sexual durante todo el estudio y por 4 días después de la última dosis

Antes de comenzar el estudio, debe comentar con el médico del estudio el tipo de método anticonceptivo que utiliza. El médico del estudio debe aprobar el método que use antes de que pueda ingresar en el estudio. Las mujeres que usen un método anticonceptivo hormonal (como píldoras anticonceptivas, parches o inyectables) deben usar un método anticonceptivo no hormonal adicional (como condón masculino o femenino, o capuchón, diafragma o esponja con espermicida) durante el estudio y por 4 días después de la última dosis del medicamento del estudio, ya que el milvexian podría reducir el efecto del método anticonceptivo hormonal. No hay evidencia indicativa de que el milvexian afecte a la fertilidad masculina.

Debe informar de inmediato al médico del estudio si se embaraza durante el estudio. Tendrá que dejar de tomar el medicamento del estudio. El médico del estudio le aconsejará sobre su atención médica y le pedirá que le permita recopilar información acerca de su embarazo y la salud de su bebé. También se deben reportar al médico del estudio los embarazos que ocurran hasta 4 días después de la última dosis del medicamento del estudio. El monitoreo de su embarazo continuará hasta que se conozca su desenlace. El patrocinador del estudio no pagará la atención médica de rutina relacionada con su embarazo.

Si es un hombre participante:

El patrocinador considera el embarazo como una situación especial sujeta a reporte, así que informe al médico del estudio si su pareja se embaraza en el período que va desde el momento en que empiece a tomar el medicamento del estudio hasta la última dosis. El patrocinador pedirá a usted y su pareja que le permitan obtener información sobre su embarazo y la salud del bebé.

### ¿Cómo se mantendrá la privacidad de mis muestras?

Las muestras biológicas no se usarán para establecer líneas celulares permanentes o inmortales. Las líneas celulares inmortales o permanentes son células que se cultivan a partir de tejidos vivos de plantas, animales o personas. Estas células se tratan para que puedan proliferar de forma permanente en un laboratorio. Se pueden usar para el estudio de enfermedades o para descubrir nuevos tratamientos médicos.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.  
Traducido del inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023

Página 14 de 22





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

El patrocinador planea enviar, conservar y procesar las muestras de forma segura en *Labcorp Central Laboratory Services LP – 8211 SciCor Drive, Indianapolis, IN, 46214-2985 EE. UU.* Se podrían reubicar las muestras en cualquier momento.

Las muestras se identificarán con el número del estudio y su número de participante, para proteger su privacidad. No se usan datos de identificación personal (como su nombre, iniciales o número del seguro social). Los científicos que llevan a cabo la investigación desconocerán su identidad.

## ¿COMO SE PROTEGE MI PRIVACIDAD?

### ¿Cómo se protegerá su información personal?

El investigador principal (y el personal a cargo del estudio) manejarán su información personal (información acerca de usted) en nombre del patrocinador conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y la Ley General de Protección de Datos en Posesión de Sujetos Obligados, sus reglamentos y las normas correlativas, como se describe en esta forma de consentimiento.

Su información personal se etiquetará con su número del estudio y su número de paciente ("Sus datos codificados") antes de reportarla al patrocinador. En sus datos codificados no se incluirán identificadores personales directos, como su nombre, iniciales o fecha de nacimiento o número del seguro social.

### ¿Qué información personal obtendrá el investigador principal?

Si se une a este estudio, el investigador principal del estudio obtendrá y usará su información personal para realizar la investigación. Esta información personal incluiría, entre otros datos, su nombre, dirección, año de nacimiento e información médica (información acerca de su salud). La información médica incluye registros médicos pasados y los datos recopilados durante este estudio, entre ellos los datos recopilados con el análisis de sus muestras biológicas como se describe en "¿Qué ocurre durante las visitas del estudio?"

También se obtendrá información de carácter sensible, como la del origen étnico o racial, ya que es necesaria para la evaluación de los resultados del estudio.

Si tiene una reacción adversa al medicamento del estudio, el médico del estudio documentará la información al respecto, lo que podría incluir una descripción por escrito, imágenes o cualquier otra cosa, para manejar la seguridad.

### ¿Quién tendrá acceso a su información personal?

Es posible que su información personal se guarde en archivos impresos y en bases de datos electrónicas que son de acceso limitado. El médico/personal del estudio tendrán acceso a estos archivos impresos y bases de datos. Otras personas también podrían requerir el acceso directo a esta información para asegurarse de que el estudio de investigación se realice correctamente, de acuerdo con las leyes y los requisitos éticos.

Los monitores, auditores, la Junta de Revisión Institucional (IRB)/el Comité de Ética Independiente (CEI) y las autoridades regulatorias tendrán acceso directo a sus registros médicos originales para verificar los procedimientos y/o los datos del estudio clínico, sin violar su confidencialidad, hasta donde lo permitan las leyes y normas aplicables. Al firmar esta forma de consentimiento informado, usted autoriza dicho acceso.

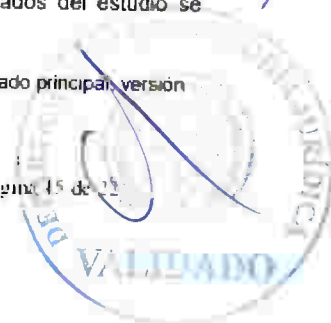
Se mantendrá la confidencialidad de los registros que lo identifican y, en la medida que lo permitan las leyes o normas aplicables, no se pondrán a disposición del público. Si los resultados del estudio se publican, se mantendrá la confidencialidad de su identidad.

Nº de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YESS0001 el 16-oct-2023

Página 15 de 22





#### Acceso remoto a sus registros en el centro del estudio

Es posible que representantes del patrocinador (es decir, auditores) usen una herramienta electrónica para el acceso remoto a su información personal. Esta herramienta electrónica proporciona un enlace electrónico seguro del sistema de cómputo del médico del estudio y el personal del estudio con la computadora de los representantes del patrocinador, que podrían estar ubicados fuera de su país de residencia. Esto minimiza el riesgo de que otras personas tengan acceso a la información.

#### ¿Cómo se usarán sus datos codificados?

El patrocinador necesita sus datos codificados para ampliar los conocimientos sobre el medicamento del estudio, obtener permiso para introducirlo y mantenerlo en el mercado, vigilar la seguridad del medicamento y obtener la cobertura de seguros de gastos médicos y proveedores de servicios de salud. Por lo tanto, sus datos del estudio se usarán conforme a lo planeado en este estudio, así como en las actividades de investigación relacionadas necesarias para:

- Entender cómo actúan el medicamento del estudio y otros medicamentos similares en el cuerpo.
- Comprender mejor el accidente cerebrovascular isquémico o el accidente isquémico transitorio y los problemas de salud relacionados con ellos.
- Desarrollar pruebas diagnósticas.
- Aprender de estudios previos para planear nuevos estudios o mejorar los métodos de análisis científico.
- Publicar los resultados de la investigación en revistas científicas o usarlos con propósitos educativos.

#### ¿Cómo se compartirán y transferirán sus datos codificados?

El patrocinador podría compartir sus datos codificados dentro o fuera de su país, lo que incluye países que no necesariamente tienen el mismo nivel de protección legal de su información personal, con sus filiales, proveedores de servicios autorizados e investigadores y científicos seleccionados que llevan a cabo investigaciones científicas compatibles con la investigación relacionada con este estudio, incluidas las que tienen propósitos estadísticos. También es posible que sus datos codificados se compartan con autoridades de salud a nivel internacional para propósitos de auditoría y de evaluación de los resultados del estudio y con revistas científicas, a fin de que los resultados del estudio puedan ser revisados por científicos independientes y para asegurar la exactitud de los resultados. Su identidad no se revelará en ninguno de estos casos.

El patrocinador protegerá sus datos codificados hasta donde lo permita la ley y supervisará la información recopilada acerca de usted solo durante el tiempo impuesto de acuerdo con las normas correspondientes.

#### Divulgación de sus datos anonimizados

El patrocinador considera que el acceso a los datos del estudio facilita el avance de la ciencia clínica y del conocimiento médico, en beneficio de los pacientes y de la salud pública, siempre y cuando se proteja la privacidad de los pacientes. Por lo tanto, el patrocinador podría generar y compartir un conjunto anonimizado de sus datos del estudio con algunos investigadores, sus socios contractuales o instituciones. Esto significa que se eliminará su número de sujeto de sus datos codificados, así como cualquier otra información que pudiera identificarlo indirectamente, como su estatura o peso exactos, o las fechas exactas de su tratamiento. Este conjunto de datos del estudio anonimizados se podría compartir solo para investigaciones científicas según lo permitan las leyes correspondientes.

#### ¿Cuánto tiempo se guardará mi información personal?

Los registros que contienen su información personal se retendrán en el centro del estudio durante un periodo de 25 años. Además, el patrocinador retendrá sus datos codificados durante los periodos que permitan las leyes aplicables para el uso identificado.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YES50001 el 18-oct-2023

investigador/investigadora: Carlos Gerardo Carru Brito  
Protocolo/Protocolo: 70033093STR3001  
Spanish/English

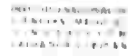
Página 16 de 25





**¿Qué derechos tengo sobre mi información personal?**

Si desea acceder, corregir o rectificar, cancelar, objetar o eliminar información personal, o presentar otras solicitudes relacionadas con su información personal de conformidad con las leyes de su país, debe ponerse en contacto con el investigador principal.



Tenga en cuenta que posiblemente no pueda revisar algunos datos hasta después de la finalización del estudio, y que una solicitud para eliminar, rectificar, cancelar o bloquear su información personal podría no satisfacerse si las leyes y normas que rigen la investigación clínica requieren que se conserve su información personal.

Dada la codificación permanente e irreversible de la información personal, a veces será imposible que el investigador principal o el patrocinador la identifiquen nuevamente para llevar a cabo su solicitud relacionada con los derechos de protección de datos personales. Si este es el caso, el investigador principal o el patrocinador (dependiendo de la naturaleza de su solicitud) le explicarán la imposibilidad de atender su solicitud.

Puede pedir al médico del estudio que envíe sus preguntas, inquietudes o quejas al patrocinador o al área responsable de privacidad del país donde se realizó el estudio.

**La Agencia de localización de personas**

El médico/personal del estudio se comunicarán con usted periódicamente para preguntarle sobre su salud. Si el médico/personal del estudio no se pueden comunicar con usted por medios convencionales (por ejemplo, visita en la clínica/consultorio, teléfono, correo electrónico, fax o correo certificado), también se podrían comunicar con usted mediante registros públicos, según lo permitan las normas locales, para averiguar sobre su estado de salud. Si estos esfuerzos no ayudan a restablecer el contacto con usted, el médico/personal del estudio usarán una agencia de localización de personas contratada por el patrocinador, llamada OmniTrace.

El médico/personal del estudio proporcionarán su información personal (es decir, su nombre, sexo, fecha de nacimiento, última dirección conocida y número de teléfono) a OmniTrace.

El representante de la agencia localizadora usará la información que le proporcione el personal del centro para tratar de obtener su información de contacto más actualizada y su estado vital de la información de registros disponibles públicamente, bases de datos, redes sociales y otras investigaciones legales y permitidas, incluida la investigación física de recursos municipales locales. Al realizar la búsqueda, OmniTrace podría encontrar información sobre usted que no es parte de su información de contacto más actualizada o su estado vital. Si esto ocurre, la información adicional sobre usted no se compartirá ni se divulgará al centro del estudio. El resultado de la búsqueda se compartirá con el centro del estudio y podría derivar en que intenten contactarlo. OmniTrace no tratará de contactarlo directamente. Su información de identificación personal no se compartirá con el patrocinador.

Si retira su consentimiento al estudio, el centro o cualquier otra parte no se comunicarán con usted. Sin embargo, es posible que el personal del centro todavía realice búsquedas en registros disponibles públicamente para obtener su estado de supervivencia. Es posible que OmniTrace realice tal búsqueda. El patrocinador recopila esta información a solicitud de las autoridades de salud, ya que el estado de salud es un resultado importante de esta investigación clínica.

Usted acepta que esta información se podría compartir con OmniTrace para tales fines y que el resultado de la búsqueda se puede agregar a su registro del estudio.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023

Traducción del inglés al español por YESS0001 el 16 oct 2023





INFORMACIÓN DEL  
CENTRO MÉDICO  
Y SUBSISTEMAS  
SALVADOR ZUBIRÁN

Su información se podría enviar a otros países, fuera de México, que quizá no tengan el mismo nivel de protección de privacidad de datos que México. OmniTrace ofrecerá el mismo nivel de protección que en México y solo conservará y supervisará la información recopilada sobre usted durante el tiempo necesario.

Puede encontrar más información sobre cómo se procesa su información personal, incluidos los derechos que tiene respecto a su información personal, en la sección "¿Cómo se protege mi privacidad?", de esta FCI.

#### ¿QUÉ OCURRE DESPUÉS DEL ESTUDIO?

Cuando lo requiera la ley, se pondrá a su disposición un resumen de los resultados del estudio escrito en lenguaje sencillo en algún momento después de que todos los participantes hayan completado el estudio. Puede tener acceso a él mediante un sitio web regional o local (por ejemplo, euclinicaltrials.eu o <http://siipns03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.asp> (RNEC)) o con el médico del estudio. De lo contrario, si la ley no lo requiere, pregunte al médico del estudio si se pondrá a su disposición dicho resumen. Al firmar este consentimiento, acepta que el médico del estudio se comunice con usted después de que haya finalizado el estudio para ofrecerle el resumen de resultados.

En su última visita o después de que termine el estudio, es posible que lo contacte un tercero en nombre del patrocinador y le pida su opinión acerca de la participación en el estudio.

#### INFORMACION GENERAL DEL ESTUDIO

##### ¿Con quién me comunico para obtener información?

Si tiene preguntas, inquietudes o quejas acerca de cualquier parte de este estudio, solicite hablar con el investigador principal o con un miembro del equipo de la investigación, quienes harán todo lo posible por ayudarlo en cualquier momento durante su participación en esta investigación o después de esta. Encontrará la información de contacto del investigador principal en la **portada de esta forma de consentimiento**.

Informe al médico del estudio si cree que está experimentando un efecto secundario. Si se enferma o se lesiona seriamente durante este estudio, comuníquese de inmediato con el médico del estudio al número de teléfono disponible las 24 horas que se indica en la portada de esta forma de consentimiento informado.

Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en esta investigación, o tiene inquietudes o quejas acerca de la investigación que no desee tratar con el médico del estudio ni con el equipo de investigación, puede llamar al Comité de ética en investigación que se indica en la portada de esta forma de consentimiento.

Una descripción de este estudio clínico estará disponible en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), como lo requieren las leyes de los EE. UU., en [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). En dichos sitios web, no se incluirá información que permita identificarlo. Como máximo, el sitio web incluirá un resumen de los resultados. Usted puede hacer búsquedas en este sitio web en cualquier momento. *De igual forma, una descripción de este ensayo clínico estará disponible en <http://siipns03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.asp> (RNEC), como parte del Registro Nacional de Ensayos Clínicos, según lo requiere la Secretaría de Salud de México.*

Esta forma de consentimiento informado cuenta con la revisión y aprobación del Comité de ética en investigación que se indica en este documento y de la Secretaría de Salud de México, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

El Comité de ética en investigación es responsable de evaluar, al inicio y en forma periódica, que los proyectos de investigación o los protocolos cumplan con los principios éticos, las normas aplicables

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.  
Traducido del inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023

Página 18 de 22





vigentes y la normas internas que prepara cada comité. El Comité de ética en investigación está facultado para suspender o cancelar la investigación en caso de cualquier efecto adverso que se considere como impedimento, desde el punto de vista ético o técnico, para continuar con el estudio.

**Fin de texto.**

4

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023

Traducido del inglés al español, por YESS0001 el 16 oct-2023

Página 13 de 22





## SU ACUERDO PARA PARTICIPAR

**Si otorga su consentimiento, lea y luego firme abajo**

- Leí y entiendo esta información.
- Está escrita en un idioma que puedo leer y comprender.
- Me explicaron este estudio.
- Se respondieron todas mis preguntas acerca del estudio, el medicamento del estudio y los posibles riesgos y efectos secundarios a mi entera satisfacción.
- Otorgo mi permiso para que mis médicos, otros profesionales de la salud, hospitales o laboratorios divulguen información sobre mi enfermedad y tratamiento para los fines de este estudio. Comprendo que se conservará la confidencialidad de esta información.
- Acepto libremente participar en este estudio de investigación como se describe, y comprendo que soy libre de retirarme en cualquier momento durante el estudio.
- Entiendo que se me entregará un duplicado de este documento para que lo conserve.
- Se me informó que el médico/personal del estudio podrían notificar a mis otros médicos sobre mi participación en este estudio, y estoy de acuerdo con esto.

**Con base en esta información, me ofrezco como voluntario para participar en este estudio.**

**Recibirá una copia de esta forma de consentimiento informado una vez firmada:** un original quedará en posesión del paciente de la investigación o de su representante legal, y el otro original en los registros del expediente médico.

**Paciente:**

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma o huella digital del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha (dd/MMM/aaaa)  
Hora (HH:MM)

**Investigador/médico autorizado**

- ✓ Yo, el suscrito, expliqué completa y cuidadosamente el estudio a la persona mencionada arriba(y, cuando sea aplicable, a su representante legal), y confirmo, a mi feal saber y entender, que entendió con claridad la naturaleza, riesgos y beneficios de su participación en este estudio.
- ✓ Confirmando que le brindé todas las oportunidades de hacer preguntas sobre el estudio y que respondí todas las preguntas correctamente y lo mejor que pude.
- ✓ Confirmando que la persona no fue forzada a otorgar su consentimiento, y que lo otorgó de forma libre y voluntaria.

Se entregó un duplicado de esta información y forma de consentimiento al participante.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país versión 1.0, con fecha del 03mar2023.  
Traducido del Inglés al español por YESS0001 el 18-oct-2023

Página 20 de 22





**Médico o miembro del personal del centro que obtiene el consentimiento**

El investigador principal o el subinvestigador deben firmar y escribir su nombre y la fecha de su puño y letra.

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento, en letra de imprenta

Firma de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha (dd/mmm/aaaa)  
Hora (HH:MM)

**Firma del representante legalmente designado (si es aplicable):**

Nombre completo del representante legal (si es aplicable) \_\_\_\_\_

Firma del representante legal \_\_\_\_\_, Fecha y hora (dd / MMM / aaaa HH.MM)

Relación del representante legalmente designado con el participante

Confirмо que se explicó con exactitud la información de este documento al participante o su representante legal y que el participante y/o su representante legal otorgaron voluntariamente el consentimiento.

Los testigos abajo firmantes declaran que presenciaron la explicación de la forma de consentimiento informado y el proceso de obtención del consentimiento, y que a su leal saber y entender el paciente del estudio recibió una explicación completa y detallada, y que entiende claramente la naturaleza, riesgos y beneficios de su participación en este estudio.

Testigo n.º 1 (nombre, en letra de imprenta):

Firma

Fecha (dd/mmm/aaaa)  
Hora (HH:MM)

Relación con el participante:

Dirección:

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país, versión 1.0, con fecha del 03mar2023.

Traducido del inglés al español por YESS0001 el 16-oct-2023







Testigo n.º 2 (nombre, en letra de imprenta):

Firma:

Fecha (dd/mm/aaaa).  
Hora (HH.MM)

Relación con el participante:

Dirección:

Δ

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Centro (AG7-MX10012) Forma de consentimiento informado principal, versión 1.0 para México, con fecha del 27sep2023

Basada en la FCI principal del país versión 1.0, con fecha del 03mar2023  
Traducido del Inglés al español por YESS0001 el 18-oct 2023





**Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada**

**Título del protocolo:** Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexián, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo

**LIBREXIA-ACCIDENTE CEREBROVASCULAR**

**Número del protocolo del estudio:** 70033093STR3001

**Medicamento del estudio:** Milvexián

**Patrocinador del estudio:** Janssen Research & Development, LLC

**Dirección del patrocinador:** 920 Route 202 South Raritan, New Jersey 08869, EE. UU.

**Representado por:** IQVIA RDS QUINTILES MEXICO, S. DE R.L. DE C.V., Viaducto Río Becerra 27, Piso 1, Colonia, Nápoles, C.P. 03810, Delegación Benito Juárez, CDMX, México.

**Nombre del investigador principal:** Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

**Nombre del centro:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

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

**Número de teléfono del centro:** 5554870900 Ext 2523 Y 4177

**Número de teléfono disponible las 24 horas en caso de emergencia:** 5554552962

Nombre e información del Comité de ética en investigación: Si tiene preguntas sobre sus derechos como participante, comuníquese con Sergio César Hernández Jiménez, presidente del Comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, quien también está disponible en los teléfonos de oficina 5554870900 Ext 6109

**Fin de texto.**

↑

Nº de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023.

Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0, fechada el 09ago2022

Traducido del inglés al español por YE330001 el 07 de marzo del 2023





INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ELÍAS

El médico del estudio realiza este estudio para el patrocinador (Janssen Research & Development, LLC).

Se le pide que comparta información médica con el médico del estudio y el patrocinador acerca de:

- Su embarazo
- El desenlace de su embarazo

Si está de acuerdo, el médico del estudio solicitará esta información a su(s) médico(s) o ginecólogo, o al pediatra de su hijo después de que nazca.

En esta forma, se explica qué se requiere si está de acuerdo en compartir esta información.

**Las siguientes son algunas cosas adicionales que le conviene saber:**

- En esta forma podría haber palabras que no entienda. pida al médico o el personal del estudio que le expliquen cualquier tema sobre el que tenga preguntas.
- **Antes de firmar este documento, debe recibir una explicación clara y completa sobre el propósito de este estudio de investigación; tiene derecho a que se respondan todas sus preguntas y se aclaren todas las dudas que tenga sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros aspectos relacionados con la investigación y el tratamiento hasta que los comprenda plenamente.**
- También puede llevarse a su casa un duplicado sin firmar de esta forma para leerla nuevamente. Dedique el tiempo necesario a pensarlo y hable con sus familiares y amigos antes de tomar una decisión.
- Compartir su información médica o la de su hijo para este estudio de investigación es completamente voluntario y no forma parte de su atención médica de rutina o la de su hijo; **también se podría negar a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin perder los beneficios a los que tiene derecho.**
- Su participación no la recluta en el estudio de investigación.
- Al participar, no obtendrá consejo o tratamiento médico para usted o su hijo (antes o después del nacimiento); para obtener consejos o tratamientos médicos, debe seguir consultando a su(s) médico(s).

**Si firma este consentimiento, no renuncia a sus derechos legales como paciente.**

#### DESCRIPCIÓN GENERAL

**¿Por qué se me pide que proporcione información sobre mi embarazo y su desenlace?**

Solicitamos esta información porque su pareja, el padre de su bebé en gestación, participa (o participó) en un estudio de investigación clínica. Como parte de este estudio, su pareja recibió un medicamento experimental llamado milvexán. Se está desarrollando el milvexán como posible tratamiento para disminuir el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos futuros en los participantes después de un accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023.

Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0 fechada el 09ago2022

Traducción del inglés al español por YESS0001 el 07 de marzo del 2023.

Página 2 de 9



CMS



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

El milvexián es un medicamento experimental, por lo que los investigadores saben poco acerca de sus efectos sobre el semen humano, bebés en gestación o lactantes. Por tal razón, el patrocinador desea recopilar información acerca de usted, para conocer más sobre el milvexián y cualquier posible efecto en su embarazo o su bebé en gestación.

Es posible que su pareja haya sido asignada al grupo de placebo. En tal caso, su pareja tomó un placebo en vez del milvexián. Aunque el placebo tiene el mismo aspecto que el milvexián y se administra de la misma manera, no contiene medicamento activo. Su pareja y el personal del estudio no sabrán qué tratamiento tomó su pareja hasta que el estudio haya terminado (pero pueden averiguarlo en caso de una emergencia médica).

¿CUALES SON LOS BENEFICIOS POR ACEPTAR QUE SE COMPARTA ESTA INFORMACION?

Aunque no hay ningún beneficio directo para usted o su hijo, al compartir esta información puede ayudar a futuros pacientes que necesiten tomar este medicamento.

¿COMO SE PROTEGERA MI PRIVACIDAD Y LA DE MI HIJO?

El investigador principal (y el personal a cargo del estudio), a solicitud del patrocinador, tratarán su información personal y la de su hijo (información sobre usted y su hijo) de conformidad con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y sus reglamentos y normas correlacionadas, como se describe en esta forma de consentimiento.

¿Qué información personal recopilará el investigador principal del estudio?

Si acepta compartir sus datos y los de su hijo, el médico/personal del estudio recopilarán su información personal o la de su hijo, de usted, su(s) médico(s)/ginecólogo, o el pediatra de su hijo después del nacimiento, y usarán esta información personal como se describe en esta forma de consentimiento. La información personal recopilada en el centro del estudio podría incluir su nombre, dirección, número de teléfono, fecha de nacimiento, sexo e información sobre su salud o la de su hijo. Los datos médicos incluyen información que es relevante para el seguimiento de su embarazo y la salud de su hijo.

También se recopilará información de carácter sensible, como el estilo de vida, según sea necesario para la evaluación de los resultados del estudio. ¿Quién tendrá acceso a su información personal o a la de su hijo?

Es posible que su información personal o la de su hijo se guarde en archivos impresos y en bases de datos electrónicas de acceso restringido. El investigador principal del estudio tendrá acceso a estos archivos impresos y bases de datos. Otras personas también podrían necesitar acceso directo a esta información para asegurarse de que el estudio de investigación se realice correctamente, de acuerdo con las leyes y los requisitos éticos correspondientes.

Los monitores, auditores, la Junta de Revisión Institucional (CRI)/Comité de Ética Independiente (CEI) y autoridades regulatorias tendrán acceso directo a sus registros médicos originales para verificar la información sin violar su confidencialidad, hasta donde lo permitan las leyes y normas aplicables. Al firmar esta forma de consentimiento informado, usted autoriza dicho acceso.

Se mantendrá la confidencialidad de los registros que la identifican o identifican a su hijo y no estarán disponibles públicamente en la medida que lo permitan las leyes o normas aplicables.

Acceso remoto a sus registros y/o los de su hijo en el centro del estudio

Es posible que representantes del patrocinador (por ejemplo, auditores) usen una herramienta electrónica para el acceso remoto a su información personal. Esta herramienta electrónica proporciona un portal en

N° de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023.

Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0 fechada el 09ago2022

Traducción del inglés al español por YESS3001 el 07 de marzo del 2021





línea seguro entre los sistemas de cómputo del médico o personal del estudio y la computadora de los representantes del patrocinador, cuyos servidores podrían estar fuera del país donde usted vive. Esto disminuye el riesgo de que cualquier otra persona pueda acceder a la información de manera no autorizada.

¿Cómo se protegerá su información personal o la de su hijo?

Su información personal o la de su hijo se marcarán con el número del estudio y el número del participante del estudio ("sus datos codificados o los de su hijo") antes de que se comuniquen al patrocinador. Sus datos codificados o los de su hijo no contendrán identificadores personales directos, como su nombre, iniciales, fecha de nacimiento o número del seguro social.

¿Cómo se usarán sus datos codificados y/o los de su hijo?

Sus datos codificados y/o los de su hijo son necesarios para que el patrocinador aprenda sobre el [medicamento del estudio], obtenga permiso para introducirlo y mantenerlo en el mercado, vigile la seguridad y obtenga cobertura de los proveedores de servicios médicos y de seguros médicos.

¿Cómo se compartirán y transferirán sus datos codificados o los de su hijo?

El patrocinador podría compartir sus datos codificados o los de su hijo dentro o fuera de su país, lo que incluye países que no tienen necesariamente el mismo nivel de protección legal de su información personal, con sus filiales, proveedores de servicios autorizados e investigadores y científicos seleccionados que llevan a cabo investigaciones científicas compatibles con la investigación relacionada con este estudio, incluso para propósitos estadísticos. También es posible que sus datos codificados o los de su hijo se compartan con autoridades de salud a nivel internacional para propósitos de auditoría y evaluación de los resultados del estudio, y con revistas científicas, para que los resultados del estudio puedan ser revisados por científicos independientes y para asegurarse de la exactitud de los resultados. Su identidad y la de su hijo no se revelarán en ninguno de estos casos.

El patrocinador protegerá sus datos codificados y los de su hijo en la medida que lo permita la ley, y mantendrá y monitoreará la información recopilada sobre usted solo durante el tiempo estipulado de acuerdo con las normas aplicables.

Compartir sus datos o los datos de su hijo de forma anónima

El patrocinador considera que el acceso a los datos del estudio facilita el avance de la ciencia clínica y del conocimiento médico, en beneficio de los pacientes y de la salud pública, siempre y cuando se proteja la privacidad de los pacientes. Por lo tanto, el patrocinador podría generar y compartir con un investigador, socio contratado o institución un conjunto anonimizado de sus datos y/o los de su hijo. Esto significa que se eliminará su número de sujeto de sus datos codificados y/o los de su hijo, así como cualquier otra información que permita identificarla o identificar a su hijo indirectamente, como su estatura y/o peso exactos o las fechas exactas de su tratamiento. Este conjunto de datos del estudio anonimizado solo se podría compartir para investigaciones científicas como lo permitan las leyes aplicables.

¿Cuánto tiempo se guardarán mi información personal o la de mi hijo?

Los registros que contienen su información personal y/o la de su hijo se retendrán en el centro del estudio durante 25 años. Además, el patrocinador retendrá sus datos encriptados durante los periodos que permitan las leyes aplicables para el uso identificado.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023.

Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0, fechada el 09ago2022

Traducido del inglés al español por YLS80001 el 07 de marzo del 2023.

8

Handwritten signature in blue ink.





¿Qué derechos tengo respecto a mi información personal y la de mi hijo?

Si desea acceder, corregir o rectificar, cancelar, objetar o eliminar su información personal y/o la de su hijo, o presentar otras solicitudes relacionadas con su información personal y/o la de su hijo de conformidad con las leyes de su país, debe comunicarse con el investigador principal del estudio en [insertar detalles de contacto].

Tenga en cuenta que es posible que no pueda revisar algunos datos hasta después de la finalización del estudio, y que una solicitud para eliminar, rectificar, cancelar o bloquear su información personal y/o la de su hijo podría no satisfacerse cuando las leyes y reglamentos que rigen la investigación clínica requieran que se conserve su información personal y/o la de su hijo. Dada la codificación permanente e irreversible de la información personal, a veces será imposible que el investigador principal o el patrocinador la identifiquen nuevamente para llevar a cabo su solicitud relacionada con los derechos de protección de datos personales. Si este es el caso, el investigador principal o el patrocinador (dependiendo de la naturaleza de su solicitud) le explicarán la imposibilidad de atender su solicitud.

Puede pedir al médico del estudio que envíe sus preguntas, inquietudes o quejas al patrocinador o al área responsable de privacidad en el país donde se realizó el estudio.

**Fin de texto.**

↑

9/3

N° de protocolo 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023.

Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0 fechada el 09ago2022

Traducción del inglés al español por YESSIE01 el 07 de marzo del 2023.





PREGUNTAS ACERCA DE SU ACEPTACION DE COMPARTIR SU INFORMACION

INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Pregunta	Respuesta
¿Estoy obligada a aceptar que se comparta esta información?	No. Su consentimiento para compartir esta información es voluntario.
¿Qué sucede si cambio de opinión?	Puede cambiar de opinión en cualquier momento. Puede retirar su consentimiento notificando al médico del estudio.  Tenga en cuenta que toda la información recopilada antes de retirar su permiso seguirá siendo utilizada por el patrocinador.
Si no acepto, ¿me afectará a mí o a mi pareja?	No. Si no está de acuerdo o cambia de opinión, no afectará en modo alguno a la participación de su pareja en este estudio de investigación.
¿Se me pagará?	No se le pagará por permitir que su médico o el pediatra de su hijo compartan sus registros médicos o los de su hijo con el médico del estudio para que los use el patrocinador.
¿Me costará algo participar?	No le costará nada permitir que esta información sea compartida con el médico del estudio. Los costos de su atención prenatal, del parto y de la atención de su bebé serán responsabilidad suya, de su compañía de seguros o de un programa gubernamental.

Esta forma de consentimiento informado cuenta con la revisión y aprobación del Comité de ética en investigación que se indica en este documento y de la Secretaría de Salud de México, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

El Comité de ética en investigación es responsable de evaluar, al inicio y en forma periódica, que los proyectos de investigación o los protocolos cumplan con los principios éticos, las normas aplicables vigentes y las normas internas que prepara cada comité. El Comité de ética en investigación está facultado para suspender o cancelar la investigación en caso de cualquier efecto adverso que se considere un impedimento desde el punto de vista ético o técnico para continuar con el estudio.

¿CON QUIEN PUEDO COMUNICARME PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN?

Si tiene preguntas, inquietudes o quejas acerca de cualquier parte de este estudio, debe solicitar una conversación con el investigador principal o con un miembro del equipo de la investigación, quienes harán todo lo posible por ayudarle en cualquier momento durante su participación en esta investigación como pareja embarazada del participante o después de ella.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023.  
Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0 fechada el 09ago2022  
Traducido del inglés al español por YESS0001 el 07 de marzo del 2023.





Encontrará la información de contacto del investigador principal en la **portada de esta forma de consentimiento.**

Informe al médico del estudio de su pareja si cree que está experimentando un efecto secundario. Si se enferma o se lesiona seriamente durante este estudio, comuníquese de inmediato con el médico del estudio de su pareja al número de teléfono disponible las 24 horas del día que se menciona en la portada de esta forma de consentimiento informado.

Si tiene preguntas acerca de sus derechos y los de su bebé como participantes en esta investigación, o tiene inquietudes o quejas acerca de la investigación que no desee tratar con el médico del estudio o el equipo de investigación, puede llamar al Comité de ética en investigación que se indica en la **portada** de esta forma de consentimiento.

**SU ACEPTACION PARA PARTICIPAR**

**Si otorga su consentimiento (autorización), lea y luego firme abajo.**

- Leí la información en esta forma de consentimiento (o me la leyeron).
- Se respondieron todas mis preguntas acerca de compartir mi información de salud y la de mi hijo a mi entera satisfacción.
- Al firmar esta forma, no renuncio a mis derechos legales o los de mi hijo.
- Autorizo a mi(s) médico(s) o al pediatra de mi hijo que comparta mi información médica y la de mi hijo con el médico del estudio para que el patrocinador la use en la investigación descrita en esta forma.

**Recibirá un duplicado firmado y fechado de este documento, es decir, hay dos originales de este documento: uno para usted o su representante legal (si corresponde) y otro que se conservará en el centro de investigación.**

Ulene esta tabla con el nombre y la dirección de los médicos u otros profesionales de atención médica que la tratan actualmente.

Si es necesario, puede usar el espacio en blanco debajo de la tabla para otros médicos/profesionales de atención médica

Nombre.	
Dirección.	
Número de teléfono.	

Si la pareja embarazada no sabe firmar, proporcionará su huella digital y otra persona que designe ella firmará/fechará y documentará, en su representación, el nombre de la pareja embarazada.

**Pareja embarazada del participante:**

Nombre completo de la pareja embarazada \_\_\_\_\_.

Firma o huella de la pareja embarazada \_\_\_\_\_, Fecha (dd/MMM/aaaa) \_\_\_\_\_

N° de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023  
Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0, fechada el 09ago2022  
Traducido del inglés al español por YESS0041 el 07 de marzo del 2023







**Paciente:**

Nombre completo del paciente, en letra de imprenta

Firma o huella digital del paciente

Fecha (dd/MMM/aaaa)

**Investigador/médico autorizado**

- ✓ Yo, el suscrito, expliqué completa y cuidadosamente el estudio a la persona mencionada arriba (y, cuando sea aplicable, a su representante legal), y confirmo que a mi leal saber y entender comprendí con claridad la naturaleza, riesgos y beneficios de su participación en este estudio.
- ✓ Confirmando que le brindé todas las oportunidades de hacer preguntas sobre el estudio y que respondí todas las preguntas correctamente y lo mejor que pude.
- ✓ Confirmando que la persona no fue forzada a otorgar su consentimiento, y que lo otorgó de forma libre y voluntaria.

Se entregó un duplicado de esta información y forma de consentimiento a la pareja embarazada del participante.

**Médico o miembro del personal del centro que obtiene el consentimiento**

El investigador principal o el subinvestigador deben firmar y escribir su nombre y la fecha de su puño y letra.

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento, en letra de imprenta

Firma de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha (dd/mmm/aaaa)

**Firma del representante legalmente designado (si es aplicable):**

Nombre del representante legal (si es aplicable) \_\_\_\_\_

Firma del representante legal \_\_\_\_\_, Fecha (dd/MMM/aaaa) \_\_\_\_\_

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023.

Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0 fechada el 09ago2022

Traducción del inglés al español por YESS001 el 07 de marzo del 2023.





Relación del representante legalmente designado con la pareja embarazada

Confirмо que se explicó con exactitud la información de este documento a la pareja embarazada del participante o a su representante legal y que la pareja embarazada del participante o su representante legal otorgaron voluntariamente su consentimiento.

Los testigos que firman abajo declaran que presenciaron la conversación sobre la forma de consentimiento informado y el proceso de obtención del consentimiento y que, a su leal saber y entender, la pareja embarazada del estudio recibió una explicación completa y detallada, además de que entiende claramente la naturaleza, riesgos y beneficios de su participación en este estudio.

Testigo n.º 1 (nombre, en letra de imprenta).

Firma \_\_\_\_\_ Fecha (dd/mmm/aaaa).

Relación con la pareja embarazada.

Dirección

Testigo n.º 2 (nombre, en letra de imprenta).

Firma \_\_\_\_\_ Fecha (dd/mmm/aaaa).

Relación con la pareja embarazada.

Dirección.

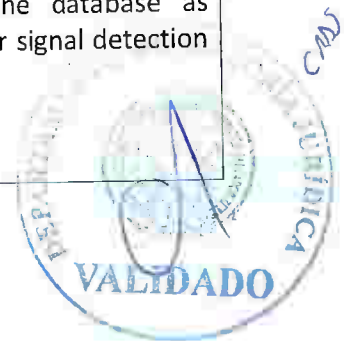
Fin de texto.

N.º de protocolo: 70033093STR3001 Forma de consentimiento informado para la pareja embarazada, versión 1.0 para México, con fecha del 3 de marzo de 2023. Basada en la FCI maestra para la pareja embarazada, versión 1.0, fechada el 09ago2022. Traducción del inglés al español por YE:SSB/01 el 07 de marzo del 2023.

*[Handwritten signature]*



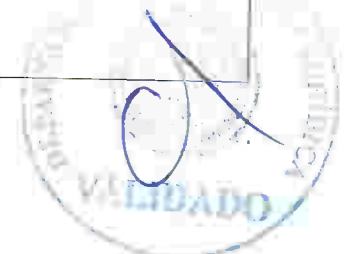
<p style="text-align: center;"><b>ANEXO F</b></p> <p><b>Cláusula de Farmacovigilancia, Cosmetovigilancia y Tecnovigilancia</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>EXHIBIT F</b></p> <p><b>Pharmacovigilance, Cosmetic Monitoring and Medical Device Monitoring clause</b></p>
<p>Protocolo número 70033093STR3001: Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexián, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo</p>	<p>Protocol number 70033093STR3001:: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Milvexian, an Oral Factor XIa Inhibitor, for Stroke Prevention after an Acute Ischemic Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack</p>
<p>Para efectos de la presente cláusula, las Partes convienen en otorgar a las siguientes definiciones el significado que a continuación se incluye, independientemente que las mismas se empleen en el presente instrumento en forma plural o singular:</p>	<p>For the purposes of this clause, the Parties agree to grant the following definitions the meaning that is included below, irrespective of whether they are used in this instrument in a plural or singular manner:</p>
<p><b>I. DEFINICIONES:</b></p>	<p><b>I. DEFINITIONS:</b></p>
<p><b>“Autoridad Regulatoria”:</b> Cualquier agencia regulatoria que, en el ámbito de su competencia federal, nacional, regional, estatal, provincial o local, así como, departamentos, juntas, comisiones, consejos u otra entidad gubernamental que regule o que ejerza cualquier tipo de autoridad respecto del producto en el territorio relevante.</p>	<p><b>“Regulatory Authority”:</b> Any regulatory agency which, within the scope of its federal, national, regional, state, provincial or local jurisdiction, as well as departments, boards, commissions, councils or other governmental entity, which regulates or exercises any type of authority over the product in the relevant territory.</p>
<p><b>“Caso Incompleto”:</b> Cualquier caso que no contiene los criterios mínimos para reportar como lo establece la Ley Aplicable (por ejemplo, un paciente/sujeto identificable, reportante identificable, producto sospechoso y un evento) pero tiene como mínimo un producto y un evento. Tales reportes son registrados en la base de datos como casos potenciales con valor para propósitos de detección de señales.</p>	<p><b>“Incomplete Case”:</b> means a case that doesn't contain the minimum criteria for reporting as established by Applicable Law (e.g., an identifiable patient/subject, identifiable reporter, suspicious product and an event) but has at least one product and one event. Such reports are recorded in the database as potential cases with value for signal detection purposes.</p>



<p><b>“Evento Adverso”:</b> A cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación ante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.</p>	<p><b>“Adverse Event”:</b> To any undesirable medical event that may occur in a research subject before the stage of clinical investigation of a medicine or vaccine but that does not necessarily have a causal relationship with it.</p>
<p><b>“Efecto Indeseable (UE)”:</b> Significa una reacción adversa a la salud humana atribuible a la utilización normal o razonablemente previsible de un producto cosmético (Artículo 2º, 1223/2009/EEC).</p>	<p><b>“Undesirable Effect (UE)”:</b> Means an adverse reaction to human health attributable to the normal or reasonably foreseeable use of a cosmetic product (Article 2, 1223/2009/EEC).</p>
<p><b>Fecha de la Primera Recepción:</b> Significa la fecha de recepción o la fecha cuando se tiene posesión o control de los Datos de Farmacovigilancia, el cual contiene como mínimo un medicamento, y un evento sospechoso (por ejemplo, un caso incompleto). A menos que se indique lo contrario en la Ley Aplicable, la fecha de inicio del tiempo regulatorio o el día cero para fines de reporte regulatorio es la fecha cuando se tienen disponibles los criterios mínimos para el reporte como esté definido en la Ley Aplicable (por ejemplo, un paciente/sujeto identificable, reportante identificable, producto sospechoso y un evento).</p>	<p><b>“Date of First Receipt”:</b> Means the date of receipt or the date when possession or control of the Pharmacovigilance Data is held, which contains at least one medication, and a suspicious event (for example, an incomplete case). Unless otherwise indicated in the Applicable Law, the start date of the regulatory time or the zero date for regulatory reporting purposes is the date when the minimum criteria for the report are available as defined in the applicable law (for example, a patient / identifiable subject, identifiable reporter, suspect product and an event).</p>
<p><b>“Incidente Adverso”:</b> Significa cualquier acontecimiento comprobado que está relacionado con el uso de un dispositivo médico que cuente con pruebas contundentes de la relación causal entre el incidente y el dispositivo médico, y que pudiera ser ocasionado por un mal funcionamiento o alteración de las características del dispositivo médico y que pueda provocar la muerte o un deterioro grave de la salud del usuario. No se considerará incidente adverso a aquel derivado del uso anormal o un uso diferente del recomendado por el titular del registro sanitario del dispositivo médico o su representante legal en México.</p>	<p><b>“Adverse Incident”:</b> Means any proven event that is related to the use of a medical device that has strong evidence of the causal relationship between the incident and the medical device, and that could be caused by a malfunction or alteration of the characteristics of the medical device and that may cause death or serious deterioration of the user's health. It will not be considered an incident adverse to that derived from abnormal use or use other than that recommended by the holder of the sanitary registry of the medical device or its legal representative in Mexico.</p>



*Handwritten signature or initials in blue ink.*



<p><b>“Ley Aplicable”:</b> Significa las leyes, normas y regulaciones de las cuales una o ambas partes tengan que observar, incluidas las directrices u otros requisitos de cualquier autoridad regulatoria en el país del Territorio correspondiente y las guías de la industria o códigos de conducta que pueden ser obligatorias para la revisión y al análisis de información de seguridad, el reporte de la información de seguridad a las autoridades regulatorias y el mantenimiento de los registros pertinentes.</p>	<p><b>“Applicable Law”:</b> Means the laws, rules and regulations that one or both parties must comply with, including the guidelines or other requirements of any regulatory authority in the country of the territory concerned and the industry guides or codes of conduct that may be mandatory for the review and analysis of safety information, the reporting of safety information to regulatory authorities, and the keeping of the relevant records.</p>
<p><b>“Producto”:</b> Todos aquellos medicamentos, dispositivos médicos y/o cosméticos que sean comercializados por cualquier entidad legal de Johnson &amp; Johnson.</p>	<p><b>“Product”:</b> All those drugs, medical and/or cosmetic devices that are marketed by any legal entity of Johnson &amp; Johnson.</p>
<p><b>“Queja de la Calidad del Producto”:</b> Toda observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto.</p>	<p><b>“Product Quality Complaint”:</b> Any observation from a customer, related to the quality of the product.</p>
<p><b>“Reacción adversa a un medicamento (RAM)”:</b> A la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.</p>	<p><b>“Adverse Reaction to a Medicine (RAM)”</b> the unwanted response to a drug, in which the causal relationship with it is, at least, reasonable attributable.</p>
<p><b>“Situación Especial”.</b> Ocurrencias o reportes que no pueden tener un evento adverso, los cuales deben ser recolectados y reportados con la finalidad de cumplir requerimientos regulatorios de reporte de Farmacovigilancia y políticas de Johnson &amp; Johnson.</p>	<p><b>“Special Situation”.</b> Occurrences or reports that can’t have an adverse event, which must be collected and reported to comply with Johnson &amp; Johnson’s Pharmacovigilance regulatory reporting requirements and policies.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobredosis de un producto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Product overdose.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposición durante el embarazo (materna y paterna).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposure during pregnancy (maternal and paternal).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposición al producto durante la lactancia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposure to the product during breastfeeding.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abuso/mal uso sospechoso del producto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspected abuse/misuse of the product.</li> </ul>

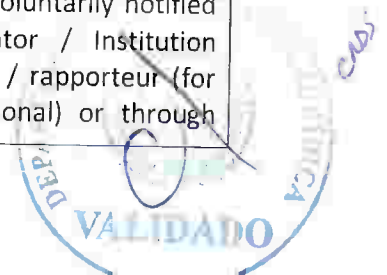
9



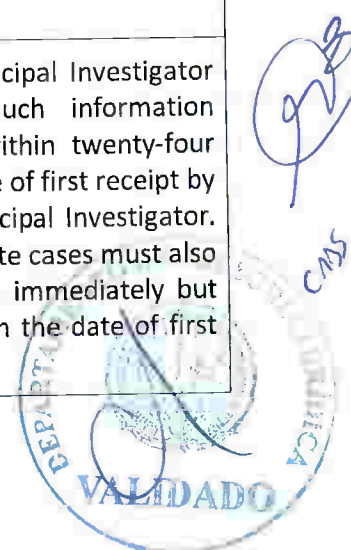
<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición accidental o inadvertida al producto (incluyendo exposición ocupacional).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accidental or inadvertent exposure to the product (including occupational exposure).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cualquier falla de acción del dispositivo médico o acción farmacológica (por ejemplo, falta de eficacia) del producto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any failure in the action of the medical device or in the pharmacological action (e.g. lack of efficacy) of the product.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Beneficio clínico terapéutico no esperado del uso del producto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unanticipated clinical therapeutic benefit from use of the product.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Error de medicación. A cualquier acontecimiento prevenible que puede causar daño al sujeto o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos y vacunas, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud y del sujeto o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización. Sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través del producto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medication error. To any preventable event that may cause harm to the subject or lead to inappropriate use of medications and vaccines, when these are under the control of health professionals and the subject or consumer. These incidents can be related to professional practice, products, procedures or systems, including faults in the prescription, communication, labeling, packaging, denomination (distinctive or generic), preparation, dispensation, distribution, administration, education, monitoring and use. Suspected transmission of an infectious agent through the product.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de un medicamento caduco y medicamento falsificado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Use of an expired drug and counterfeit drug.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso fuera de indicación. a aquellas situaciones en las que el medicamento/vacuna es usado intencionalmente para un propósito médico o indicación no establecida en la información para prescribir autorizada del producto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Off-label use. To those situations in which the medication/vaccine is used intentionally for a medical purpose or indication not stated in the prescribing information authorized for the product.</li> </ul>
<p>El uso fuera de indicación sin que esté asociado a una reacción adversa, evento adverso, situación especial o queja de calidad, será recolectado cuando sea específica y voluntariamente notificado al Investigador Principal/Institución de forma espontánea por un notificador/relator (por</p>	<p>Off-label use without being associated with an adverse reaction, adverse event, special situation or quality complaint, will be collected when it is specifically and voluntarily notified to the Principal Investigator / Institution spontaneously by a notifier / rapporteur (for example, a health professional) or through</p>

4

*[Handwritten signature]*

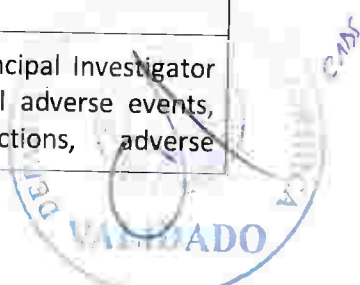


<p>ejemplo, un profesional de la salud) o por medio de bases de datos donde el uso fuera de indicación es recolectada de manera sistemática y que esté de acuerdo con procedimientos locales en cumplimiento con leyes y regulaciones locales.</p>	<p>databases where off-label use is collected in a systematic manner and in accordance with local procedures in compliance with local laws and regulations.</p>
<p><b>“Sospecha de Reacción Adversa a un Medicamento (SRAM)”</b>. A cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurra después de la administración de uno o más medicamentos.</p>	<p><b>“Suspected Adverse Drug Reaction (SRAM)</b>. To any unwanted clinical or laboratory manifestation that occurs after the administration of one or more medications.</p>
<p>Territorio. Esta actividad es realizada en: México Territory. This activity is carried out in: Mexico</p>	
<p>Las obligaciones enseguida detalladas, serán aplicables, según el tipo de servicio que corresponda, por lo que no necesariamente el que estén detalladas significa que la Institución y el Investigador Principal estén obligado a todas ellas.</p>	<p>The obligations listed below, will be applicable, depending on the type of service that corresponds, so the fact that they are listed does not necessarily mean that the Institution and the Principal Investigator are obliged to abide by all of them.</p>
<p><b>II. REQUERIMIENTOS DE REPORTE</b></p>	<p><b>II. REPORTING REQUIREMENTS</b></p>
<p><b>Farmacovigilancia:</b> La Institución y el Investigador Principal recopilarán toda la información de la que tengan poder o control para el producto sin importar la fuente, relacionada a unas sospechas de reacciones adversas, reacciones adversas, evento adversos, situaciones especiales, eventos adversos asociados con quejas de calidad, efecto indeseable o incidentes adversos de un dispositivo como sea aplicable y casos incompletos en el formato acordado por las Partes.</p>	<p><b>Pharmacovigilance:</b> The Institution and the Principal Investigator will compile all the information of which they have power or control for the product regardless of the source, related to a suspicion of adverse reactions, adverse reactions, adverse event, special situations, adverse events associated with complaints of quality, effect undesirable or adverse incidents of a device as applicable and incomplete cases in the format agreed upon by the Parties.</p>
<p>La Institución y el Investigador Principal enviarán al Patrocinador tal información inmediatamente, pero siempre dentro de las veinticuatro (24) horas siguientes a la fecha de la primera recepción por la Institución y el Investigador Principal. Para evitar dudas, todos los casos incompletos también deben ser recolectados y reenviados inmediatamente pero siempre</p>	<p>The Institution and the Principal Investigator will send the Sponsor such information immediately, but always within twenty-four (24) hours following the date of first receipt by the Institution and the Principal Investigator. To avoid doubt, all incomplete cases must also be collected and forwarded immediately but always within 24 hours from the date of first</p>



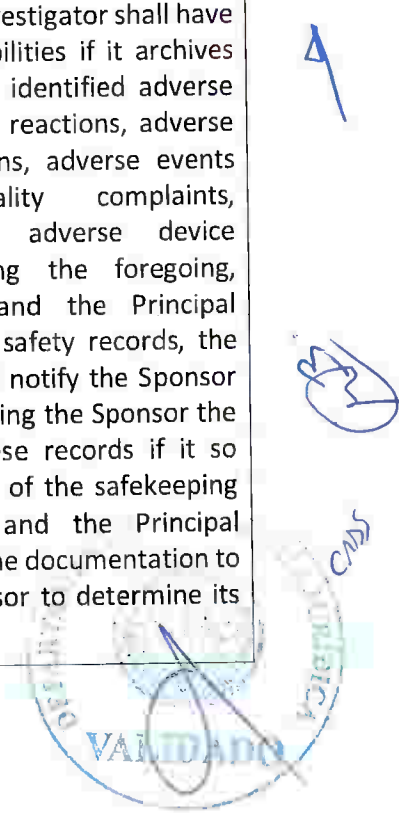
dentro de 24 horas a partir de la fecha de primera recepción de la Institución y/o el Investigador Principal.	receipt by the Institution and/or the Principal Investigator.
<b>III. ENTRENAMIENTO</b>	<b>III. TRAINING</b>
<p>La Institución y el Investigador Principal realizarán su mejor esfuerzo, que todo su personal involucrado en la ejecución de los servicios relacionados a este proyecto (incluyendo terceros contratados) sean entrenados en la recolección y reporte de sospechas de reacciones adversas, reacciones adversas, eventos adversos, situaciones especiales, eventos adversos asociados con quejas de calidad, efectos indeseables o incidentes adversos de un dispositivo, antes del inicio del proyecto y como mínimo anualmente si tales servicios permanecen en efecto, para asegurar el cumplimiento con este EL CONVENIO y la Ley Aplicable. Esto incluye, pero no está limitado al monitoreo aplicable de reacciones adversas, sospechas de reacciones adversas, eventos adversos, situaciones especiales, eventos adversos asociados con quejas de calidad, efectos indeseables o incidente adversos a un dispositivo, entrenamiento y mantenimiento de la documentación. <b>EL PATROCINADOR</b> podrá solicitar a la Institución y <b>EL INVESTIGADOR PRINCIPAL</b> proporcionarán entrenamiento adicional cuando haya un cambio en los contratos vigentes y/o procesos o cambios en el personal de la Institución.</p>	<p>The Institution and the Principal Investigator will ensure that all personnel involved in the execution of services related to this project (including subcontracted third parties) are trained in the collection and reporting of suspected adverse reactions, adverse reactions, adverse events, special situations, adverse events associated with complaints of quality, undesirable effects or adverse incidents of a device, before the start of the project and at least annually if such services remain in effect, to ensure compliance with this Agreement and the Applicable Law. This includes, but is not limited to, the applicable monitoring of adverse reactions, suspected adverse reactions, adverse events, special situations, adverse events associated with quality complaints, undesirable effects or adverse incident to a device, training and maintenance of documentation. The Sponsor may request the Institution and the Principal Investigator to provide additional training when there is a change in the current contracts and / or processes or changes in the personnel of the Institution.</p>
<b>IV. SISTEMA DE RASTREO &amp; RECONCILIACIÓN</b>	<b>IV. TRACKING &amp; RECONCILIATION SYSTEM</b>
La Institución y el Investigador Principal establecerá y mantendrá un sistema de rastreo para la recopilación, registro y cotejo de información de seguridad.	The Institution and the Principal Investigator will establish and maintain a tracking system for collecting, recording and collating safety information.
La Institución y el Investigador Principal enviarán un resumen de todos los eventos adversos, sospechas de reacciones	The Institution and the Principal Investigator will send a summary of all adverse events, suspected adverse reactions, adverse

4





<p>adversas, reacciones adversas, situaciones especiales, eventos adversos asociados con quejas de calidad, efectos indeseables o incidentes adversos de un dispositivo identificados tal cual se indicó en el entrenamiento del proveedor (proyecto o protocolo/alcance del trabajo). La frecuencia de reconciliación debe ser acordada antes del inicio del proyecto y dependerá de la duración del proyecto. La Institución/Investigador Principal y el Patrocinador colaborarán para identificar cualquier información faltante incluyendo, pero no limitado a la totalidad de números de identificación del caso y en caso de discrepancias se asegurará la recepción de toda la información de seguridad por el Patrocinador.</p>	<p>reactions, special situations, adverse events associated with quality complaints, undesirable effects or adverse incidents of a device as indicated in the supplier's training (project or protocol/scope of the work). The frequency of the reconciliation must be agreed before the project starts and will depend on the duration of the project. The Institution/Investigator Principal and the Sponsor will collaborate to identify any missing information including, but not limited to, all case identification numbers and in the event of discrepancies, they will ensure receipt of all the safety information by the Sponsor.</p>
<p><b>V. POLÍTICA DE RETENCIÓN</b></p>	<p><b>V. RETENTION POLICY</b></p>
<p>La Institución y el Investigador Principal mantendrán y archivarán los registros de todos los documentos fuente generados por la actividad (registros, cuestionarios, reportes), registros de entrenamientos de personal y la información relevante relacionada a este proyecto y a las obligaciones de la Institución y el Investigador Principal en este CONVENIO por el periodo especificado en el Convenio 05 años. La Institución y el Investigador Principal deberán tener las capacidades apropiadas de almacenamiento si archiva documentación original de eventos adversos, sospechas de reacciones adversas, reacciones adversas, situaciones especiales, eventos adversos asociados con quejas de calidad, efectos indeseables o incidentes adversos de un dispositivo identificados. No obstante, lo anterior, antes de que la Institución y el Investigador Principal destruya cualquier registro de seguridad, éste deberá notificar a el Patrocinador de su intención de hacerlo, ofreciendo a el Patrocinador la oportunidad de conservar estos registros si así lo desea.</p>	<p>The Institution and the Principal Investigator will keep and file the records of all the source documents generated by the activity (records, questionnaires, reports), staff training records and relevant information related to this project and to the obligations of the Institution and the Investigator in this Agreement for the period specified in the Agreement 05 years. The Institution and Principal Investigator shall have appropriate storage capabilities if it archives original documentation of identified adverse events, suspected adverse reactions, adverse reactions, special situations, adverse events associated with quality complaints, undesirable effects or adverse device incidents. Notwithstanding the foregoing, before the Institution and the Principal Investigator destroys any safety records, the Principal Investigator shall notify the Sponsor of its intent to do so, offering the Sponsor the opportunity to retain these records if it so desires. At the conclusion of the safekeeping period, The Institution and the Principal Investigator shall deliver the documentation to the Sponsor for the Sponsor to determine its disposition.</p>

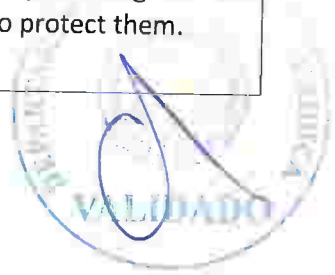


<p>Concluido el periodo de resguardo a La Institución y el Investigador Principal, entregarán la documentación al Patrocinador, para que determine su destino.</p>	
<p><b>VI. AUDITORIA.</b></p>	<p><b>VI. AUDIT.</b></p>
<p>El Patrocinador o su representante tendrá el derecho de auditar a la Institución y al Investigador Principal, para verificar el cumplimiento del presente EL CONVENIO y de la Ley Aplicable, siempre que el Patrocinador le informe a la Institución y al Investigador Principal, con al menos noventa (90) días naturales o calendario de anticipación por notificación escrita. Las partes acordarán acerca del alcance de la auditoría con un plan escrito de auditoría que se presentará por el Patrocinador treinta (30) días naturales antes de la auditoría. La Institución y al Investigador Principal permitirán el acceso a sus instalaciones, sistemas, personal y registros, en cualquier forma y en cualquier lugar (incluyendo localidades pertenecientes o gestionadas por terceros) según sea razonablemente necesario para que Patrocinador o el representante por el Patrocinador evalúe y garantice el cumplimiento de este EL CONVENIO y de la Ley Aplicable. El Patrocinador comunicará los hallazgos de la auditoría por medio de un reporte escrito de auditoría de manera oportuna. Las partes se comprometen a cooperar entre sí para investigar y resolver diligentemente cualquier tipo de hallazgo de la auditoría.</p>	<p>The Sponsor or its representative will have the right to audit the Institution and the Principal Investigator to verify compliance with this Agreement and Applicable Law, provided that the Sponsor informs the Institution and the Principal Investigator, with at least ninety (90) calendar days in advance via a written notice. The Parties shall agree on the scope of the audit with a written audit plan to be submitted by the Sponsor thirty (30) calendar days before the audit. The Institution and the Principal Investigator will allow access to its facilities, systems, staff and records, in any form and in any place (including locations owned or managed by third parties) as reasonably necessary so that the Sponsor or the representative for the Sponsor evaluates and guarantees compliance with this Agreement and Applicable Law. The Sponsor shall communicate the findings of the audit by means of a written audit report in a timely manner. The parties undertake to cooperate with each other to diligently investigate and resolve any type of audit finding.</p>
<p><b>VII. PRIVACIDAD DE LOS DATOS</b></p>	<p><b>VII. PRIVACY OF THE DATA</b></p>
<p>En el ejercicio de las actividades de Farmacovigilancia, en virtud del presente CONVENIO, las partes cumplirán con todas las leyes aplicables en materia de privacidad de datos personales a fin de protegerlos.</p>	<p>In carrying out the Pharmacovigilance activities under this Agreement, the parties shall comply with all applicable laws pertaining to the privacy of personal data to protect them.</p>

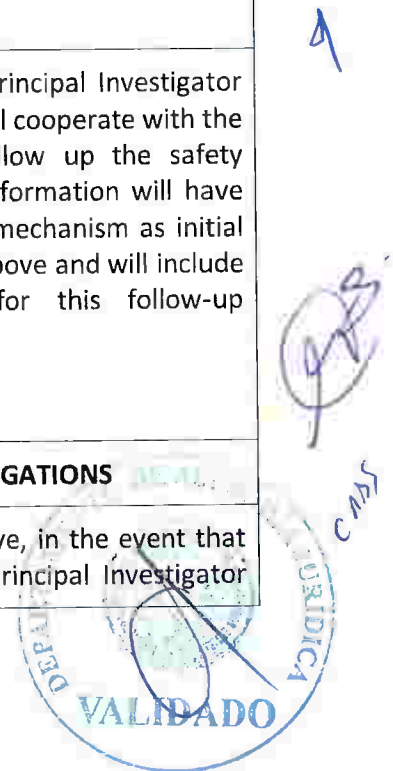
9

*Handwritten signature/initials*

CMS



<p>Cada Parte recopilará, utilizará y revelará los Datos Personales obtenidos en el curso de la realización de las actividades de Farmacovigilancia, bajo el presente CONVENIO únicamente con la finalidad de cumplir con las obligaciones regulatorias que se describen en el presente v, o cuando lo requiera la Ley Aplicable o una orden judicial.</p>	<p>Each party shall collect, use and disclose the Personal Data obtained in the course of carrying out the Pharmacovigilance activities under this Agreement solely for the purpose of complying with the regulatory obligations described in this Agreement, or when required by Applicable Law or a court order.</p>
<p>Ambas Partes utilizarán medios seguros electrónicos, físicos y/o de cualquier otra índole adecuados y suficiente para evitar cualquier uso o divulgación de los Datos Personales que no sea conforme a lo dispuesto en el presente CONVENIO. Ambas partes también deberán tomar precauciones razonables para proteger los Datos Personales de su alteración o destrucción accidental, no autorizada o ilegal.</p>	<p>Both Parties shall use secure electronic, physical and/or any other adequate and sufficient to avoid any use or disclosure of Personal Data that is not accordance with the provisions of this Agreement. Both parties must also take reasonable precautions to protect the Personal Data from accidental, unauthorized or illegal alteration or destruction.</p>
<p>Cada una de las partes notificará inmediatamente a la otra Parte de cualquier destrucción, pérdida, alteración o divulgación accidental, no autorizada o ilegal o el acceso a los Datos Personales, y tomará medidas inmediatas para rectificar cualquier violación o deficiencia de seguridad.</p>	<p>Each of the Parties shall immediately notify the other Party of any accidental, unauthorized or illegal destruction, loss, alteration or disclosure of, or access to the Personal Data, and shall take immediate measures to rectify any safety violation or deficiency.</p>
<p><b>VIII. SEGUIMIENTO</b></p>	<p><b>VIII. FOLLOW-UP</b></p>
<p>La Institución y el Investigador Principal serán responsable y cooperará con el Patrocinador para realizar de manera diligente el seguimiento de la información de seguridad. La información de seguimiento obedecerá los mismos tiempos y mecanismo como una información inicial mencionada arriba e incluirá la fecha de recepción para esta información de seguimiento.</p>	<p>The Institution and the Principal Investigator will be responsible and will cooperate with the Sponsor to diligently follow up the safety information. Follow-up information will have the same deadlines and mechanism as initial information mentioned above and will include the date of receipt for this follow-up information.</p>
<p><b>IX. OBLIGACIONES ADICIONALES</b></p>	<p><b>IX. ADDITIONAL OBLIGATIONS</b></p>
<p>No obstante, lo anterior, en el caso de que la Institución y el Investigador Principal</p>	<p>Notwithstanding the above, in the event that the Institution and the Principal Investigator</p>



**Anexo G: Carta de Confirmación de Autoridad /  
Exhibit G: Confirmation Letter**

**A QUIEN PUEDA INTERESAR / TO WHOM IT MAY CONCERN**

<p>POR CUANTO Janssen Research &amp; Development, LLC, (en lo sucesivo, el "Patrocinador"), con domicilio social en 920 Route 202 South, Raritan, New Jersey 08869 actúa como patrocinador regulador del estudio clínico;</p>	<p>WHEREAS Janssen Research &amp; Development, LLC, (hereinafter the "Sponsor"), with its registered office at 920 Route 202 South, Raritan, New Jersey 08869 is acting as the regulatory sponsor of the Clinical Trial.</p>
<p>POR CUANTO el Patrocinador ha solicitado a IQVIA RDS, INC. a través de su afiliada local QUINTILES MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V. (en adelante "CRO") en nombre del Patrocinador la realización de determinadas actividades para la realización global del Estudio clínico;</p>	<p>WHEREAS Sponsor has asked IQVIA RDS, INC. including its local Mexican affiliate QUINTILES MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V. (en adelante "CRO") en nombre del Patr (hereinafter "CRO") on Sponsor's behalf to perform certain activities for the global conduct of the Clinical Trial;</p>
<p>POR CUANTO el Patrocinador es una filial del grupo de empresas Johnson &amp; Johnson.</p>	<p>WHEREAS Sponsor is an affiliate of the Johnson &amp; Johnson group of companies.</p>
<p>Por la presente se confirma que:</p>	<p>It is hereby confirmed that:</p>
<p>El Patrocinador ha autorizado a IQVIA RDS, INC. Incluyendo su afiliada Mexicana QUINTILES MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V. (en adelante "CRO") con domicilio social en Viaducto Rio Becerra 27, Piso 1, Colonia Nápoles Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 03810 en la Ciudad de México, CDMX</p>	<p>Sponsor has authorized IQVIA RDS, INC. including its local Mexican Affiliate QUINTILES MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V., with its registered office at Viaducto Rio Becerra 27, Piso 1, Colonia Nápoles Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 03810, Ciudad de México, CDMX.</p>
<p>para llevar a cabo las siguientes tareas y responsabilidades en relación con la realización del estudio clínico identificado a continuación:</p>	<p>to perform the following tasks and responsibilities in connection with the performance of the Clinical Trial identified below:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negociar acuerdos relacionados con estudios clínicos y documentos legales relacionados con investigadores y/u hospitales.</li> <li>- Firmar contratos relacionados con estudios clínicos y documentos legales relacionados con investigadores y/u hospitales, incluyendo para evitar dudas la autoridad para hacerlo en nombre propio y en nombre de Janssen Research &amp; Development, LLC.</li> <li>- Recibir las facturas en su propio nombre y efectuar los pagos a los investigadores, Fundaciones y/o Instituciones en nombre del Patrocinador, según proceda.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negotiating clinical study related agreements and related legal documents with investigators and/or hospitals.</li> <li>- Signing clinical study related agreements and related legal documents with investigators and/or hospitals, including for the avoidance of doubt the authority to do so on behalf of itself and on behalf of Janssen Research &amp; Development, LLC.</li> <li>- Receipt of invoices under its own name and make payments to the investigators, Foundations and/or Institutions on behalf of Sponsor, as applicable.</li> </ul>

Protocol 70033093STR3001  
v01. March 2024

Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'J/S' and 'V/S'.



Handwritten text 'CASS' and 'CASS' next to the stamp.

<p>A efectos de finalización, también se subraya que Janssen Investigación y Desarrollo es una organización global que opera a través de diferentes entidades legales en varios países. Por lo tanto, la entidad legal que actúa como Patrocinador para los estudios de Investigación y Desarrollo de Janssen puede variar dependiendo de la región o país, como, por ejemplo, pero no limitado a Janssen Biotech, Inc.; Janssen Products, LP; Janssen Biologics, BV; Janssen-Cilag International NV; Janssen, Inc; Janssen Infectious Diseases BVBA; Janssen Sciences Ireland UC; o Janssen Research &amp; Development, LLC. El término "Patrocinador" se utiliza en todo el protocolo para representar a estas diversas entidades legales, el Patrocinador de su país o región se identifica en la página de Información de Contacto que acompaña al protocolo.</p>	<p>For completion purposes it is also stressed that Janssen Research &amp; Development is a global organization that operates through different legal entities in various countries. Therefore, the legal entity acting as the sponsor for Janssen Research and Development studies may vary depending on the region or country, such as, but not limited to Janssen Biotech, Inc.; Janssen Products, LP; Janssen Biologics, BV; Janssen-Cilag International NV; Janssen, Inc; Janssen Infectious Diseases BVBA; Janssen Sciences Ireland UC; or Janssen Research &amp; Development, LLC. The term "sponsor" is used throughout the protocol to represent these various legal entities; the sponsor for your country or region is identified on the Contact Information page that accompanies the protocol.</p>
---	---

<p>Numero de Protocolo / Protocol Number: 700330935TR3001</p>	
<p>Título del Protocolo / Protocol Title: Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para demostrar la eficacia y la seguridad de milvexian, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención de accidentes cerebrovasculares después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo</p>	

<p>La presente carta será válida únicamente a efectos del mencionado estudio clínico, y hasta la terminación o finalización del estudio clínico, lo que tenga lugar antes.</p>	<p>This letter shall be valid for the purposes of the abovementioned Clinical Trial only, and until termination or completion of the Clinical Trial, whichever is earlier.</p>
--	--

By: Linda Tedder  
Electronically signed by: Linda Tedder  
Reason: I am approving the document  
Date: May 31, 2024 13:53 EDT

Name: Linda Tedder

Title: Director, Global Site Contracting Resource Center

Date: May 31, 2024

Protocol: 700330935TR3001  
v01. March 2024

Investigator/Investigador: Carlos Gerardo Cantú Brito  
Protocol/Protocolo: 700330935TR3001  
Spanish/English



