

AGREEMENT TO CARRY OUT A SCIENTIFIC RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH, SIGNED **BETWEEN THE FIRST PARTY, THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN** [SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION INSTITUTE], HEREINAFTER "**THE INSTITUTE**", REPRESENTED IN THIS DOCUMENT BY ITS GENERAL DIRECTOR, **DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**, WHO IS ASSISTED BY **DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS** RESEARCH DIRECTOR; **THE SECOND PARTY, MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. ACTING IN ITS OWN NAME AND RIGHT AT THE REQUEST OF MERCK SHARP & DOHME LLC** HEREINAFTER "**THE SPONSOR**", REPRESENTED BY **MIRIAM MICHELLE ARGUÉLLLES GONZÁLEZ** ACTING AS LEGAL REPRESENTATIVE AND WITH THE INTERVENTION OF A **THIRD PARTY, REPRESENTED BY DR. KARINA SANTANA DE ANDA, IMMUNOLOGY AND REUMATHOLOGY UNIT**, IN HIS CAPACITY AS PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER "**THE INVESTIGATOR**," COLLECTIVELY REFERRED TO AS 'THE PARTIES', PURSUANT TO THE FOLLOWING STATEMENTS, DEFINITIONS AND CLAUSES:

DECLARATIONS

I. THE INSTITUTE DECLARES THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:

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

CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, QUE CELEBRAN POR UNA PARTE **EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**, EN ADELANTE "**EL INSTITUTO**", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR SU DIRECTOR GENERAL **EL DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**, QUIEN ES ASISTIDO POR **EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS** DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA **SEGUNDA PARTE MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. ACTUANDO EN SU PROPIO NOMBRE Y DERECHO A SOLICITUD DE MERCK SHARP & DOHME LLC** EN ADELANTE "**EL PATROCINADOR**", REPRESENTADO POR LA **QUIM. MIRIAM MICHELLE ARGUÉLLLES GONZÁLEZ** EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA **TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DRA. KARINA SANTANA DE ANDA**, ADSCRITO AL DEPARTAMENTO **DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA** EN CALIDAD DE **INVESTIGADOR PRINCIPAL** EN ADELANTE "**EL INVESTIGADOR**", DENOMINADAS EN LO SUCESIVO COMO "LAS PARTES".AL TENOR DE LAS SIGUIENTES **DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:**

DECLARACIONES

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

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

MRG

Jef



CNS

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.

I.2. That **"THE INSTITUTE"** conducts health RESEARCH PROJECTS, pursuant to the provisions in Articles 3 section IX; Articles 96 and 100 section VI of the General Health Act; Articles 3, 113, 114, 115, 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research, as well as in the resolutions contained in the Internal Regulation of the Inter-institutional Health Research Commission and the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing RESEARCH PROJECTS of National Health Institutes; using external funds provided by the Sponsors, by means of Collaboration Agreements, whose objectives do not correspond to the activities of independent service provision because these funds or RESOURCES are not part of the Institute's

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

I.2. Que **"EL INSTITUTO"** realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la ley general de salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, así como en las disposiciones contenidas en el reglamento interior de la comisión interinstitucional de investigación en salud y los lineamientos para la administración de recursos de terceros destinados a financiar proyectos de investigación de los institutos nacionales de salud; mediante fondos externos que proporcionan los patrocinadores, mediante la celebración de convenios de concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte

Handwritten signatures and stamps are visible at the bottom right of the page, including a circular official stamp and the initials "MK6" and "CMS".

assets, but they are administered to finance RESEARCH PROJECTS or protocols.

I.3. That the external funds or resources that **"THE INSTITUTE"** will receive from **"THE SPONSOR"** to conduct the Scientific Research **"PROTOCOL"**, are not taxable, whenever they are dedicated to scientific research in the field of health that is conducted by this decentralized body, to improve the provision of healthcare services in accordance with Article 15 section XV of the Value Added Tax Act in force.

I.4. That the research project will be conducted according to what is stipulated in the Protocol **MK-6194-006** entitled: **"A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-6194 in Adult Participants With Systemic Lupus Erythematosus"** with reference number **4935** referred to as **"THE PROTOCOL"** or **"THE RESEARCH PROJECT"**, which describes the nature and scope of it and is incorporated here for reference.

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

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

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

I.3. Que los fondos externos o RECURSOS que **"EL INSTITUTO"** percibirá de **"EL PATROCINADOR"** para la realización de **"EL PROTOCOLO"** de Investigación Científica, no son gravables, toda vez que los mismos son dedicados a la investigación científica en el campo de la salud que realiza este organismo descentralizado, con el fin de mejorar la prestación de los servicios de atención médica de conformidad con el artículo 15 fracción XV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado en vigor.

I.4. Que la realización del proyecto de investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo **MK-6194-006** titulado: **"Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico"**, con número de Ref. **4935**, denominado **"EL PROTOCOLO"** o **"EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN"**, el cual describe su naturaleza y alcance y es agregado aquí como referencia.

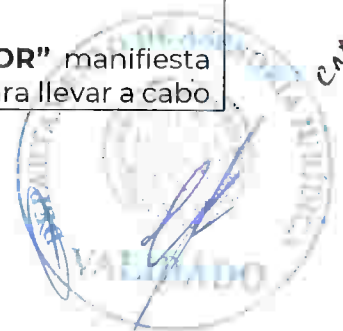
I.5. Que el **Dr. José Sifuentes Osornio**, en su calidad de Director General de **"EL INSTITUTO"** cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud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

I.6. Que **"EL INSTITUTO"** tiene su domicilio en la **Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México**, con Registro Federal de Contribuyentes **INC710101RH7**, el cual



I.7. That "THE INSTITUTE" has the infrastructure and highly trained Investigators to conduct the Research Protocol or Project, in accordance with the terms set forth below. I.8 "THE INSTITUTE" represents that it will do its best, so that to the best of its knowledge, it will not use in any capacity, in connection with any services to be performed under this AGREEMENT, any individual who has been debarred in its profession exercise or disqualify under the Federal Law of Administrative Responsibilities of Public Servants, Chapter I, Sections 8, fraction XX in force and/or Anticorruption Law and the United States Federal Food, Drug and Cosmetic Act, or exclusion from a United States federal healthcare program, if "THE INSTITUTE" has knowledge and "THE INTITUTE" will inform "THE SPONSOR" in the shortest time possible. II. THE SPONSOR, THROUGH ITS LEGAL AGENT, STATES: II.1. That its represented is a corporation incorporated under the Laws of Mexico, which is recorded in the Deed number 50185 dated 19th, August, 2004, granted before Ignacio Soto Sobreyra y Silva. Notary Public number 13, City of Mexico, whose first testimony was duly registered with the Public Registry of Commerce of Mexico City, in the commercial folio number 324,252. II.2 That "THE SPONSOR" represents that it is a company authorized to conduct clinical	señala para todos los efectos legales del Convenio. I.7. Que "EL INSTITUTO" cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan. I.8 "EL INSTITUTO" declara que realizará su mejor esfuerzo, para que, en la medida de sus posibilidades, bajo ninguna circunstancia o motivo, los servicios contemplados en el presente CONVENIO, los llevará a cabo persona alguna que haya sido removida o destituida de su cargo, o en todo caso inhabilitada para ejercer su profesión conforme a la Ley General de Responsabilidades Administrativas de los Servidores Públicos, Capítulo I, Artículos 8, Fracc. XX vigente y/o Ley Anticorrupción, así como por la Ley Federal de Alimentos, Medicinas y Cosméticos de los Estados Unidos o la exclusión de cualquier programa federal de cuidado de la salud proveniente de los Estados Unidos si es que así tuviera conocimiento por cualquier medio "EL INSTITUTO" en el menor tiempo posible. II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO. II.1. Que su representada es una sociedad mercantil constituida de conformidad a las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la Escritura Pública número 50,185, de fecha 19 de agosto de 2004, otorgada ante la fe del Licenciado Ignacio Soto Sobreyra y Silva. Notario Público número 13, de la Ciudad de México, cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número 324,252. II.2. Que "EL PATROCINADOR" manifiesta ser una empresa facultada para llevar a cabo
--	---

7186
Ker



cas

trials in accordance with all applicable laws and regulations.

II.3 That **"THE SPONSOR"** is interested in entering into this Agreement with **"THE INSTITUTE"** in order to entrust it with the execution of **"THE PROTOCOL"** in accordance with the corresponding project, under the terms indicated below.

And for effects of the above, **"THE SPONSOR"** managed before the Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risks the application for the conduction of such protocol, which was authorized under the number **24330041A0007** dated **January 06th, 2025**, signed by **C. José Antonio Sulca Vera, Executive Director of Product and Establishment Authorization**, document in which **"THE INSTITUTE"** is authorized as Participant Center for the development of the Protocol **MK-6194-006** called "**A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-6194 in Adult Participants With Systemic Lupus Erythematosus**" dated **October 03, 2023**, Spanish version.

II.4. That the address of **"THE SPONSOR"** is at **Avenida San Jerónimo No. 369, Col. La Otra Banda, C.P. 01090 Ciudad de México** and has the appropriate Tax Identification record.

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

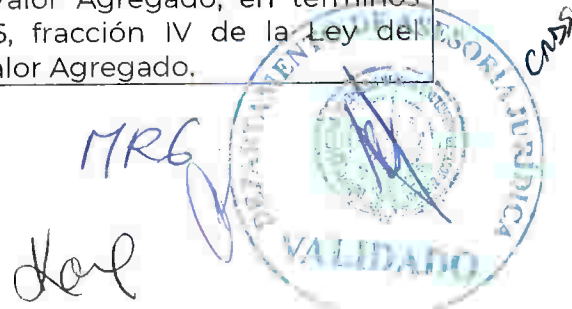
ensayos clínicos de conformidad con las leyes y reglamentos aplicables.

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

Y para efectos de lo anterior, **"EL PATROCINADOR"** gestionó ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios la solicitud para conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número **24330041A0007** de fecha **06 de enero de 2025**, signada por el **C. José Antonio Sulca Vera, Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos**; documento en el que se autoriza a **"EL INSTITUTO"** como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo **MK-6194-006** denominado "**Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico**" de fecha **03 de octubre de 2023**, versión en español.

II.4. Que el domicilio de **"EL PATROCINADOR"** es **Avenida San Jerónimo No. 369, Col. La Otra Banda, C.P. 01090 Ciudad de México** y que cuenta con el registro de identificación fiscal que corresponde.

II.5. Que **"EL PATROCINADOR"** tiene pleno conocimiento que los fondos o **RECURSOS** que aportará a **"EL INSTITUTO"** para la realización del **PROYECTO** o Protocolo de **INVESTIGACIÓN**, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley de Impuesto al Valor Agregado.



II.6. That "THE SPONSOR" has full knowledge that "THE INSTITUTE" is currently a National Reference Center for medical care of patients with COVID-19, for which it understands and become aware that the initiation and execution of this RESEARCH PROJECT can be impacted in such a situation. II.7 That "THE SPONSOR" understands and become aware that due to what is mentioned in the previous declaration, it must adjust to the fulfillment of the extraordinary security measures for the follow-up of "THE PROTOCOL", which shall be provided in writing in advance to "THE SPONSOR" to the extent possible. II.8 "THE SPONSOR" before personal data processing, must make the respective Privacy Notice available to the holders and obtain their consent, directly or through (the) designated for this purpose.	II.6. Que "EL PATROCINADOR" tiene pleno conocimiento de que "EL INSTITUTO" actualmente es un Centro Nacional de Referencia para atención médica de pacientes con COVID-19, por lo que entiende y comprende que el inicio y la ejecución del presente PROYECTO DE INVESTIGACIÓN puede verse impactado en tal situación. II.7 Que "EL PATROCINADOR" comprende y entiende que, por lo mencionado en la declaración anterior, deberá ajustarse al cumplimiento de las medidas de seguridad extraordinarias para el seguimiento de "EL PROTOCOLO" de investigación, que se proporcionará en la medida de lo posible por escrito con antelación a "EL PATROCINADOR" II.8 "EL PATROCINADOR" previo tratamiento de los datos personales deberá poner a disposición de los titulares el Aviso de Privacidad respectivo y obtener su consentimiento, de forma directa o por conducto de (el) o (los) encargados que designe para este efecto.
III. "THE INVESTIGATOR" ON HIS OWN BEHALF, DECLARES THE FOLLOWING: III.1. That he is an individual with the knowledge, abilities and skills to enter into this Agreement. III.2. That he currently practices the SPECIALTY IN REUMATHOLOGY with professional license number 6982426 and that he has the necessary experience to conduct "THE PROTOCOL" and has the necessary expertise to conduct the research project or Protocol, in the terms outlined below. III.3. That he is aware of the content of "THE PROTOCOL" as well as each and every one of the ethical provisions and regulations which must be followed for the execution of	III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO. III.1. Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio. III.2. Que actualmente ejerce la ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA con número de cédula profesional 6982426 y que posee la experiencia necesaria para llevar a cabo "EL PROTOCOLO" y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el PROYECTO o Protocolo de INVESTIGACIÓN, en los términos que más adelante se señalan. III.3. Que conoce el contenido de "EL PROTOCOLO" así como de todas y cada una de las disposiciones éticas y normativas a las que tendrá que ajustarse para el desarrollo

Handwritten signature: *Har*

Official stamp: **VALIDADO** (Circular stamp with text around the perimeter)

Handwritten initials: *CHAS*

this protocol, pledging not to perform activities contrary to these provisions or the Policies and Guidelines that govern **"THE INSTITUTE"** for such purposes.

III.4 "THE INVESTIGATOR" represents and certifies that, at the date of formalization of this agreement, he has knowledge of and no action, suit, claim investigation or legal or administrative proceeding is pending according to the General Law in Administrative Responsibilities for public servant and/or Anticorruption law, and United States Federal Food, Drug and Cosmetic Act, or exclusion from a United States federal healthcare program or threatened relating to **"THE INVESTIGATOR"**'s debarment and the prohibition to exercise its profession. If the above occurs **"THE INVESTIGATOR"** shall inform "THE SPONSOR" and "THE INSTITUTE" in writing as soon as possible.

III.5 "THE INVESTIGATOR" may authorize the processing of his/her personal data when there is a document in which informs the purpose for which the personal data is collected. This consent must be express in terms of the current Mexican Legislation on the matter.

IV. "THE PARTIES" HEREBY DECLARE THE FOLLOWING:

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

de ese protocolo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones ni a las Políticas y Lineamientos que rigen en **"EL INSTITUTO"** para tales efectos.

III.4. "EL INVESTIGADOR" declara y declara certifica que, a la fecha de formalización del presente convenio, no tiene conocimiento de ninguna acción, demanda, reclamo, investigación o procedimiento legal o administrativo que esté en trámite o pendiente de resolverse de conformidad con la Ley General de Responsabilidades Administrativas de los Servidores públicos y/o Ley de Anticorrupción así como la Ley de Alimentos Medicinas y Cosméticos de los Estados Unidos o la exclusión de cualquier programa federal de cuidado de la salud proveniente de los Estados Unidos que amenace con respecto a la inhabilitación y/o la prohibición del ejercicio de su profesión. En caso de que llegara a plantearse la hipótesis antes señalada, **"EL INVESTIGADOR"** lo informará en el menor tiempo posible y por escrito a **"EL PATROCINADOR"** y a **"EL INSTITUTO"**.

III.5 "EL INVESTIGADOR" podrá autorizar el tratamiento de sus datos personales cuando medie un documento en el que el responsable haga de su conocimiento los fines para los cuales son recabados. Este consentimiento deberá ser expreso, en los términos de la Legislación Mexicana vigente en la Materia.

IV. "LAS PARTES" DECLARAN:

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

MR6



IV.2. "THE INSTITUTE" through **"THE INVESTIGATOR"** shall provide all of the services contemplated herein through fully trained and competent Study Staff (as defined in V.24) having a skill level appropriate for the tasks assigned to them and shall ensure that all Study Staff comply with the terms of this **AGREEMENT** and **"THE PROTOCOL"**.

V. DEFINITIONS:

V.1. AGREEMENT: Means the instrument signed between **"THE INSTITUTE"** and **"THE SPONSOR"** with the participation of **"THE INVESTIGATOR"**, in accordance with the powers vested in them by Articles 9 of the Organic Law on Federal Public Administration; 37, 38 and 39 of the Planning Law, 3 section XI, 96, 100 section VI of the General Health Act; 3; 113; 114; 115; 116 and 120 of the Regulation of the General Health Act on the Subject of Health Research and with the powers vested in **"THE INSTITUTE"** by Articles 1 and 9 of the Organic Law of the Federal Public Administration; 5; 14 and 15 of the Federal Law on Public Entities; 1; 2 sections III, IV; V, VI, VII and IX; 7 section I; 9 section V; 37; 38; 39 section IV; 41 sections V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 and 45 of the Law of National Health Institutes; Articles 3 sections I, II, XIV and 34 section I of the Organic Law of the Institute and the provisions contained in the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Intended for Financing RESEARCH PROJECTS of the National Health Institutes.

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

V.3. GUIDELINES: The Guidelines for the Administration of Third-Party Resources

IV.2 "EL INSTITUTO" a través de **"EL INVESTIGADOR"** proveerán todos los servicios aquí contemplados a través del **PERSONAL DEL ESTUDIO** (como se define en el apartado **V.24**), que tenga un nivel de habilidades apropiado para realizar las labores que se les asignen y deberán asegurar, en la medida de sus posibilidades, se cumplan con todos los términos del presente **CONVENIO** y de **"EL PROTOCOLO"** y sean seguidos por el Personal del Estudio.

V. DEFINICIONES:

V.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Es el instrumento que se celebra entre **"EL INSTITUTO"** y **"EL PATROCINADOR"** con la participación de **"EL INVESTIGADOR"**, de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción IX, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con las atribuciones conferidas a **"EL INSTITUTO"** por los artículos 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 7º fracción I; 9º fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3º fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN de los Institutos Nacionales de Salud.

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

V.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de

Handwritten signatures and stamps are visible at the bottom right of the page, including a circular stamp with the text "INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN" and a signature.

intended for Financing RESEARCH PROJECTS of the National Health Institutes, valid from November 25, 2010.

V.4. COFEPRIS OPINION: The previous opinion issued by the **COFEPRIS** of the Secretariat for Health at the beginning of the validity of the Agreement, through its Comisión de Autorización Sanitaria [Health Authorization Committee], based on Articles 14 sections VI; VII; VIII; 62, sections II, III, IV, V, VI, VII; 64 sections I, II, III, IV, V and 98 of the Regulation of the General Health Act for Health Research.

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

V.6. SPONSOR: Means an individual or a company with whom this Agreement is signed to provide **"THE INSTITUTE"** with the **RESOURCES** to conduct **"THE PROTOCOL"**.

V.7. RESOURCES: Mean the contributions that **"THE SPONSOR"** will give to **"THE INSTITUTE"** to conduct **"THE PROTOCOL"**; they are considered external funds and not assets of **"THE INSTITUTE"**; they are not taxable and therefore they are not subject to Value Added Tax, in accordance with Article 15, Section XV of the applicable Value Added Tax Act.

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

Terceros destinados a Financiar PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN de los Institutos Nacionales de Salud, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

V.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (**COFEPRIS**) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

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

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

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

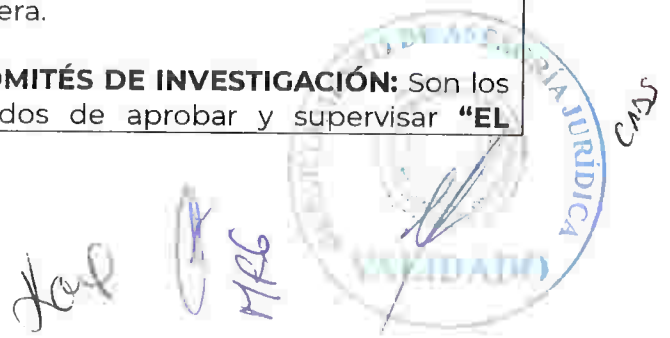
V.8. EL INVESTIGADOR: Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de **"EL PROTOCOLO"**.

MR6

Jarl



V.9. INSTITUTE STAFF: Means medical and clinical support staff that "THE INSTITUTE" will assign to carry out "THE PROTOCOL".	V.9. PERSONAL DEL INSTITUTO: Será el personal médico y clínico de apoyo, que "EL INSTITUTO" asignará para que se lleve a cabo "EL PROTOCOLO".
V.10. FACILITIES: Means the place where "THE PROTOCOL" is carried out or executed, including, if necessary, the facilities, equipment and supplies, in compliance with what is established in "THE PROTOCOL".	V.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta "EL PROTOCOLO", incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en "EL PROTOCOLO".
V.11. PARTICIPATING PERSON Means a healthy or sick individual, selected as a research subject in the Project or Protocol, in accordance with the screening criteria set forth in the protocol or project.	V.11. PERSONA PARTICIPANTE: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.
V.12. INFORMED CONSENT OF THE PARTICIPATING PERSONS: Means the written consent from the participants in "THE PROTOCOL", which "THE INVESTIGATOR" or the person designated by "THE INSTITUTE" for that purpose must obtain, in accordance with the provisions of Official Mexican Regulation NOM-004-SSA3-2012, the Medical Record and all applicable laws and regulations, including the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) – Guideline for Good Clinical Practice and other generally accepted standards of good clinical practice signed by or on behalf of each human subject prior to the subject's participation in the Study.	V.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de los participantes en "EL PROTOCOLO", que deberá obtener "EL INVESTIGADOR" o la persona que designe "EL INSTITUTO" para tal efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, al Expediente Clínico y todas las leyes y regulaciones aplicables, incluyendo la Guía de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), así como otros estándares generalmente aceptados de buenas prácticas clínicas, firmados por o en nombre de cada sujeto antes de su participación en el Estudio.
V.13. PARTICIPATING PERSON RESOURCES: Means the RESOURCES provided by "THE SPONSOR" to cover the costs of "THE PARTICIPATING PERSONS", in each RESEARCH PROJECT or Protocol, when required.	V.13. RECURSOS A LAS PERSONAS PARTICIPANTES: Serán los RECURSOS aportados por "EL PATROCINADOR" para sufragar los gastos de "LAS PERSONAS PARTICIPANTES", en cada PROYECTO o Protocolo de INVESTIGACIÓN, cuando esto se requiera.
V.14. RESEARCH COMMITTEES: Mean those in charge of approving and supervising "THE	V.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar "EL



PROTOCOL", in accordance with the Guidelines of the International Conference on Harmonisation (ICH) for Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act for Health Research.

V.15. MEDICATION AND SUPPLIES: Means the drugs, materials and equipment that will be required to conduct **"THE PROTOCOL"**, which will be provided by **"THE SPONSOR"**, in accordance with the limits and guidelines established in **"THE PROTOCOL"**.

V.16. CONFIDENTIAL INFORMATION:

For **"THE INSTITUTE"** all that it is defined by the applicable law and marked confidential by **"THE INSTITUTION"** will be **"INSTITUTION CONFIDENTIAL INFORMATION"**.

All that **"THE PARTIES"** agree in writing is confidential information during the performance of this **AGREEMENT** or conduct of **"THE PROTOCOL"**.

For **"THE SPONSOR"** **"SPONSOR CONFIDENTIAL INFORMATION"** means all test articles (Study drug and other components) and proprietary data and/or information obtained from **"THE SPONSOR"** or generated pursuant to the **"THE PROTOCOL"** including, but not limited to, the Protocol, the investigator's brochure, interim results and any other information or material disclosed under confidential disclosure agreements previously entered into between **"THE PARTIES"** forms, reports, contents and information regarding of **"THE PROTOCOL"** and any other information provided by **"THE SPONSOR"** and that are generated as a result of conducting the protocol, in accordance with this Collaboration Agreement, until they have been published by the **"THE INSTITUTE"** in

PROTOCOLO", conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

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

V.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL:

Para **"EL INSTITUTO"** se considerará aquella a la que se le otorgue como tal carácter según las leyes que le sean aplicables y que sea clasificado por **"LA INSTITUCIÓN"**

La que **"LAS PARTES"** de común acuerdo determinen por escrito sea Información Confidencial durante el desarrollo del presente CONVENIO o la ejecución de **"EL PROTOCOLO"**

Para **"EL PATROCINADOR"**, INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DEL PATROCINADOR, serán todos los artículos de prueba (medicamento de estudio y otros componentes) y datos identificados como propiedad y/o información obtenida por **"EL PATROCINADOR"** o generada de conformidad con **"EL PROTOCOLO"** incluidos, entre otros, el Protocolo, Manual del Investigador, resultados parciales y alguna otra información o material clasificado como confidencial, bajo los acuerdos de divulgación confidencial previamente celebrados entre **"LAS PARTES"** formatos, reportes, contenidos e información relativa a **"EL PROTOCOLO"** y cualquier otra información proporcionada por **"EL PATROCINADOR"** y que son generados como resultado de la conducción

MRE

Jof



CMAS

accordance with the terms of this Agreement. V.17. PUBLICATION OF THE RESULTS OF THE RESEARCH PROTOCOL: It will be the right of "THE INVESTIGATOR" in charge to publish the results of "THE RESEARCH PROJECT OR PROTOCOL" to the scientific community, in accordance with the provisions of Article 120 of Regulation of the General Health Act for Health Research. V.18. BIOMEDICAL RESEARCH: Is research related to the study of human subjects, which must be in accordance with the generally accepted scientific principles and should be based on laboratory and animal experiments, as well as in-depth knowledge of the relevant scientific literature. V.19. HEALTH RESEARCH: Includes the development of actions that contribute to the knowledge of the biological and psychological processes in humans; knowledge of the links between the causes of disease, medical practice and social structure; prevention and control of health problems; knowledge and assessment of the harmful effects of the environment on health; the study of the techniques and methods that are recommended or employed for the provision of health services, and the production of health supplies. V.20. SECRETARIAT: The Ministry of Health. V.21. THE PERSON IN CHARGE OF THE PROJECT: is "THE INVESTIGATOR", who manages and coordinates the project until its completion, financed with third-party	del Protocolo, de conformidad con este convenio de colaboración, hasta que hayan sido publicados por "EL INSTITUTO" de acuerdo con los términos de este Convenio V.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene "EL INVESTIGADOR" responsable para publicar los resultados de "EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" a la comunidad científica, de conformidad con lo previsto en el artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. V.18. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: Es aquella con la que se relaciona con el estudio en seres humanos, la cual debe concordar con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentos de laboratorio y en animales, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente. V.19. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y a la producción de insumos para la salud. V.20. SECRETARÍA: A la Secretaría de Salud. V.21. RESPONSABLE DEL PROYECTO: es "EL INVESTIGADOR" que dirige y coordina el desarrollo del proyecto hasta su conclusión, financiado con RECURSOS de
--	---

VALIDADO

CAS

resources, as well as anyone who can obtain the **RESOURCES** or anyone who is designated by the General Director of **"THE INSTITUTE"**.

V.22. RESEARCH PROJECT: This is the articulated development, with scientific methodology and protocol authorized by the Internal Research and Ethics Commissions and, if necessary, Biosafety and Animal Research Commissions of the Institute, whose purpose is to advance scientific knowledge about health or illness and its probable application in healthcare; includes research in applied health, basic health, biomedical and health research.

V.23. RESEARCH SUPPORT: All administrative and operational activities related to a research project.

V.24. STUDY STAFF: It refers to (i) employees, officers of **"THE INSTITUTE"**, including without limitation **"THE INVESTIGATOR"**, and (ii) any agents, contractors or other third parties approved by **"THE SPONSOR"** in writing.

That, mutually acknowledging their capacity to act, **"THE PARTIES"** appear in these proceedings in order to be legally bound under the terms of this instrument, and therefore they enter into this Agreement pursuant to the following:

CLAUSES.

ONE. PURPOSE: Given that **"THE PARTIES"** have obtained the prior opinion of the COFEPRIS, number **24330041A0007** with approval date **January 6th, 2025** which is attached to this Collaboration Agreement as

terceros, así como quien logre obtener los recursos o fuera designado por el Director General de **"EL INSTITUTO"**.

V.22. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales del Instituto, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

V.23. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.

V.24 PERSONAL DEL ESTUDIO: Hace referencia a (i) empleados, funcionarios de **"EL INSTITUTO"**, incluyendo a **"EL INVESTIGADOR"** sin ninguna limitación, y (ii) cualquier agente, contratista o terceros aprobados por escrito por **"EL PATROCINADOR"**.

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

CLÁUSULAS.

PRIMERA. OBJETO: En virtud de que **"LAS PARTES"** han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), número **24330041A0007** con,

MR6
day



0455

Annex A, "THE INSTITUTE" commits to conduct the scientific research **"PROTOCOL" MK-6194-006** entitled **"A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-6194 in Adult Participants With Systemic Lupus Erythematosus"**, with protocol number **REF. 4935** on **Reumathology**, which is intended to contribute to the advancement of scientific knowledge, as well as to satisfy the country's health needs, through scientific and technological development, in biomedical, clinical, socio-medical and/or epidemiology areas, and medical partner, in accordance with what is strictly established **"THE PROTOCOL"**, using the **RESOURCES** provided by **"THE SPONSOR"**, which in no event become property of **"THE INSTITUTE"**, and will only be under the administration thereof for the agreed purpose, in the terms specified below.

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

"THE PARTIES" agree that **"THE PROTOCOL"** will be conducted according to all applicable legislation, including Laws, Regulations, Official Mexican Regulations, as well as any other criterion or provision, established by the appropriate Mexican authorities involved in the execution of the Study, as well as the relevant international regulations and guidelines, , applicable laws

fecha de aprobación **06 de enero de 2025**, el cual, se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo A, "EL INSTITUTO"** se compromete a llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"** de investigación científica **MK-6194-006** denominado **"Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico"**, con número de protocolo **REF. 4935** en materia de **Reumatología** que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y/o epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en **"EL PROTOCOLO"**, mediante los **RECURSOS** que le proporcione **"EL PATROCINADOR"**, los que en ningún caso formaran parte del patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.

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

"LAS PARTES" acuerdan que **"EL PROTOCOLO"** será conducido de acuerdo con toda la legislación vigente y aplicable, incluyendo Leyes, Reglamentos, Normas Oficiales Mexicanas, así como cualquier otro criterio o disposición que establezcan las autoridades mexicanas competentes involucradas en la conducción del Estudio, las leyes y regulaciones aplicables sobre la

MPb
Jaf
VALIDADO
CNS

and regulations on the implementation of good clinical practice in the execution of clinical studies on medicinal products for human use, the guidelines and standards on good clinical practice (e.g., the rules of the International Council on Harmonisation [ICH]) and all national and international regulations on the matter.

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

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

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

Annex C of this agreement will specify the amounts that **"THE SPONSOR"** or designee shall pay for the RESEARCH PROJECT, the time of such contributions and the recipient thereof. Such amounts represent the fair market value for the covered costs associated with the RESEARCH PROJECT

implementación de las buenas prácticas clínicas en la conducción de estudios clínicos de productos medicinales para uso humano, las guías y normas sobre las buenas prácticas clínicas (por ejemplo, las reglas del Consejo Internacional sobre Armonización [ICH]) y todas las directrices y regulaciones nacionales e internacionales en la materia.

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

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

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

El **Anexo C** del presente convenio, especificará las aportaciones que **"EL PATROCINADOR"** o la persona que esta designe aportarán por el Proyecto de Investigación, el momento de tales aportaciones y el destinatario. Dichas aportaciones representarán el valor justo de

MR6

Karl



CM29

and not take into account the volume or value of any recommendation or business.

The total amount must include at least the following items:

- a) Indirect costs
- b) Percentage in favor of **"THE INSTITUTE"**
- c) Emergency expenses
- d) Operating costs
- e) Purchasing of supplies and equipment (if applicable)
- f) Investment expenses (if applicable)
- g) Financial support for the staff participating in the **"THE PROTOCOL"**
- h) Contracting of collaborators (if applicable)

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

BANK ACCOUNT NAME	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN R12NCG INCMNSZ EGR RECURSOS TERC INDUSTRIA FARMACÉUTICA
INSTITUTE ADDRESS	AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15 COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI 14080 TLALPAN CDMX MÉXICO
Bank	GRUPO FINANCIERO HSBC. S.A. INSTITUCIÓN DE BANCA MÚLTIPLE GRUPO FINANCIERO HSBC AV. PASEO DE LA REFORMA NO. 347 COL. CUAUHTÉMOC, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC

mercado de los costos cubiertos asociados con el Proyecto de Investigación y no tendrán en cuenta el volumen o el valor de ninguna recomendación o negocio.

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

- a) Gastos indirectos;
- b) Porcentaje a favor de **"EL INSTITUTO"**;
- c) Gastos de carácter urgente;
- d) Gastos de operación;
- e) Adquisiciones de insumos y equipos (en caso de ser aplicable);
- f) Gastos de inversión (en caso de ser aplicable);
- g) Apoyos económicos al personal participante en **"EL PROTOCOLO"**;
- h) Contratación de colaboradores (en caso de ser aplicable);

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

NOMBRE DE LA CUENTA	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN R12NCG INCMNSZ EGR RECURSOS TERC INDUSTRIA FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN DEL INSTITUTO	AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15 COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI 14080 TLALPAN CDMX MÉXICO
Banco	GRUPO FINANCIERO HSBC. S.A. INSTITUCIÓN DE BANCA MÚLTIPLE GRUPO FINANCIERO HSBC AV. PASEO DE LA REFORMA NO. 347 COL. CUAUHTÉMOC, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC

Handwritten signatures and stamps, including a circular stamp with the text "INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR" and "ZUBIRÁN R12NCG".

Subsidiary	3947 MCI HOSPITAL NUTRICIÓN	Sucursal	3947 MCI HOSPITAL NUTRICIÓN
Account No.	4069475408	Nº de cuenta	4069475408
standardized banking code	021180040694754087	Clave Bancaria estandarizada	021180040694754087
Swift For operations abroad (if applicable)	BIMEMXMM	Swift para operaciones en el extranjero (en caso de ser aplicable)	BIMEMXMM
INSTITUTE ID NUMBER	INC710101RH7	R.F.C DEL INSTITUTO	INC710101RH7

In performing the transfer **"THE SPONSOR"** undertakes to:

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

The Parties agree that, if required, **'THE INSTITUTE'** may update the aforementioned banking information by means of an Amended Agreement.

FOURTH. TERM: "THE INSTITUTE" agrees with **"THE SPONSOR"** that the term of the Agreement will be for **04 years**, as of the signature date, which may be extended by mutual agreement between **"THE PARTIES"**, by means of an **Amended**

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

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

Las partes acuerdan que, en caso de requerirlo, **"EL INSTITUTO"**, podrá actualizar los datos bancarios referidos, a través de un convenio modificatorio al presente deberá ser ejecutado.

CUARTA. VIGENCIA: "EL INSTITUTO" conviene con **"EL PATROCINADOR"** que la vigencia del Convenio será de **04 años**, contado a partir de la fecha de su firma, misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre **"LAS PARTES"**,

Agreement, provided that the need for extension is reported in writing, at least sixty **(60) calendar days** beforehand.

FIFTH. ADMINISTRATIVE AND FINANCIAL CLOSURE OF THE RESEARCH PROJECT:

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

SIXTH. OBLIGATIONS OF "THE SPONSOR":

1. **"THE SPONSOR"** shall provide **"THE INSTITUTE"** in accordance with the terms of Annex C, with the RESOURCES to conduct and complete the RESEARCH PROJECT so that the **"THE PROTOCOL"** is not suspended.

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

mediante **Convenio Modificatorio**, siempre y cuando se notifique por escrito la necesidad de su ampliación, con por lo menos **(60) sesenta días naturales** de anticipación.

QUINTA. CIERRE ADMINISTRATIVO Y FINANCIERO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

El cierre del proyecto podrá realizarse posterior a la fecha de terminación de vigencia del presente Convenio, derivado de las últimas revisiones, conciliaciones y ajustes que deba realizar **"EL PATROCINADOR"** en conjunto con **"EL INVESTIGADOR"** para emitir las contribuciones finales a favor de **"EL INSTITUTO"** acorde a lo pactado en este acto consensual.

SEXTA. LAS OBLIGACIONES DE "EL PATROCINADOR":

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

a) En el supuesto de que se suspenda **"EL PROTOCOLO"** porque **"EL PATROCINADOR"** no provea los recursos y siempre que exista una autorización previa y por escrito de **"EL PATROCINADOR"** y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación de **"EL INSTITUTO"**, como prioritario o de alto impacto social y/o económico, podrá continuar siendo financiado con cualquier otra de las fuentes de financiamiento señaladas en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, esto de conformidad con el numeral 4 inciso i) de los Lineamientos para la Administración de Recursos de terceros destinados a financiar

Handwritten signatures and stamps are visible at the bottom right of the page, including a circular stamp with the text "INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN" and the acronym "INCMN".

continuation which is not for profit and only serving the social benefit that its development involves, and always in accordance with the applicable laws and regulations, including those related to Intellectual and Industrial Property.

b) When the execution of **"THE RESEARCH PROJECT"** is continued at a National Health Institute other than the one originally designated, **RESOURCES** will be transferred, upon **"SPONSOR's"** prior written approval, to the National Health Institute that takes over responsibility of the research project under the terms of Article 41 Section IX of the National Health Institutes Act.

c) When research projects financed with third-party resources are carried out, **"THE PARTIES"** shall be governed by the applicable provisions of the current regulations of copyright and industrial property in Mexico.

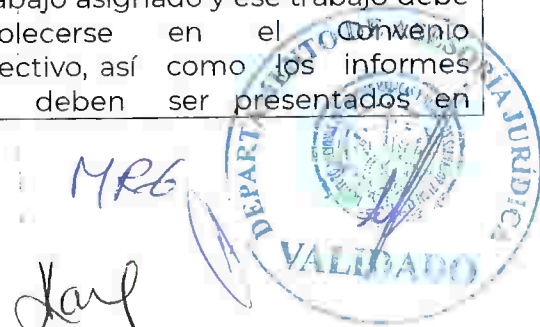
2. **"THE SPONSOR"** authorizes **"THE INSTITUTE"** that in case **"THE PROTOCOL"** requires it and **"THE INSTITUTE"** has the resources specifically allocated in **Annex C**, **"THE INSTITUTE"** may utilize such temporary financial support for hiring contract research support personnel who will be paid on a monthly basis, by check or electronic transfer for actual hours used on the project, for which **"THE INSTITUTE"** will contract collaborators under the professional services regime, to complete the work assigned and that work must be established in the respective

proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, continuación que se hará sin fines de lucro y únicamente atendiendo al beneficio social que su desarrollo implique, y siempre en apego a las Leyes y normas aplicables, entre ellas las relacionadas a Propiedad Industrial e Intelectual.

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

c) Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, **"LAS PARTES"** se regirán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes y aplicables en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México.

2. **"EL PATROCINADOR"** autoriza a **"EL INSTITUTO"** que en caso de que **"EL PROTOCOLO"** lo requiera; contrate personal de apoyo a la investigación, al que pagarán en forma mensual, mediante cheque o transferencia electrónica por horas efectivas empleadas en el proyecto, con los recursos, descritos en el **Anexo C**. **"EL INSTITUTO"** contratará colaboradores bajo el régimen de servicios profesionales para completar el trabajo asignado y ese trabajo debe establecerse en el Convenio respectivo, así como los informes que deben ser presentados en



Agreement as well as the reports that must be presented in relation to comply with **"THE PROTOCOL"** and the fulfillment of the same.

3. **"THE SPONSOR"** will provide **"THE INSTITUTE"**, payment according to the amounts and periods agreed to in **Annex C**. The payment(s) set forth in **Annex C** are acknowledged by the parties hereto to be adequate consideration and fair market value for the work undertaken hereunder.
4. **"THE SPONSOR"** acknowledges that the goods procured by **"THE INSTITUTE"** with third party RESOURCES will constitute part of the assets of **"THE INSTITUTE"**, which should be properly inventoried and safeguarded in accordance with the applicable legislation.
5. In the event that a monetary balance remains upon the completion of **"THE PROTOCOL"**, they will become part of the support fund of the assignment Department of **"THE INVESTIGATOR"**, where the study was conducted.
6. **"THE SPONSOR"** undertakes to conduct the Monitoring Plan of **"THE PROTOCOL"** in order to verify its compliance, under the understanding that such obligation is independent of the supervision of **"THE INVESTIGATOR"**.

SEVENTH. EXTRAORDINARY SECURITY MEASURES FOR THE FOLLOW-UP OF THE RESEARCH PROTOCOL: In order to guarantee the safety of **"THE PARTICIPATING PERSONS"** in **"THE PROTOCOL"**, **"THE SPONSOR"** and **"THE INVESTIGATOR"** undertake, as much as possible, to comply with the following

relación con el cumplimiento de **"EL PROTOCOLO"** y del mismo.

3. **"EL PATROCINADOR"** aportará a **"EL INSTITUTO"**, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, en el **Anexo C**. El pago(s) establecido en el **Anexo C** es reconocido por las partes como adecuado y de acuerdo al valor justo en el mercado por el trabajo realizado.
4. **"EL PATROCINADOR"** reconoce que los bienes adquiridos por **"EL INSTITUTO"** con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.
5. En el caso de que al término de **"EL PROTOCOLO"**, exista algún remanente financiero, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento de adscripción de **"EL INVESTIGADOR"**, lugar donde se realizó la investigación.
6. **"EL PATROCINADOR"** se obliga a llevar a cabo el Plan de Monitoreo de **"EL PROTOCOLO"** con la finalidad de verificar su cumplimiento, bajo el entendido de que dicha obligación es independiente a la de supervisión de **"EL INVESTIGADOR"**.

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

additional security measures to those inherent in **"THE PROTOCOL"**:

- a) That, if it is feasible, the scheduled visits of **"THE PARTICIPATING PERSONS"** be contemplated or adjusted through the use of technologies, as long as they have the informed consent for such effect, as well as the technology necessary for such effect, guaranteeing the confidentiality
- b) Postpone the recruitment of new **"PARTICIPATING PERSONS"** in **"THE PROTOCOL"**, if this puts their safety at risk.
- c) Guarantee access to medication by establishing a strategy so that **"PARTICIPATING PERSONS"** can continue with their treatment, preferably without visiting **"THE INSTITUTE"**. It must be ensured that the medication is to be managed under the criteria of Good Clinical Practice
- d) If **"PARTICIPATING PERSON"** requires a Lab/imaging procedure performed for safety reasons, safety precautions will be taken to ensure **"THE PARTICIPATING PERSON"** is not exposed, even if doing so means performing test in alternate Institute, at **"THE SPONSOR 's"** expense.
- e) If there is any risk for **"THE PARTICIPATING PERSONS"**, they must immediately implement any amendment related to the safety of the research subject, in accordance with the Risk Mitigation Plan and the Official Mexican STANDARD NOM-012-SSA3-2012, which establishes the

posible, al cumplimiento de las siguientes medidas de seguridad adicionales a las inherentes de **"EL PROTOCOLO"**:

- a) Que, en caso de resultar viable, se contemplen o ajusten las visitas programadas de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** mediante el uso de tecnologías, siempre y cuando cuente con el consentimiento informado para tal efecto, así como la tecnología necesaria para tal efecto, garantizando la confidencialidad.
- b) Posponer el reclutamiento de nuevas **"PERSONAS PARTICIPANTES"** en **"EL PROTOCOLO"**, si esto pone en riesgo la seguridad de las mismas.
- c) Garantizar el acceso al medicamento estableciendo alguna estrategia para que **"LA PERSONA PARTICIPANTE"** pueda continuar con su tratamiento, preferentemente sin que acuda a **"EL INSTITUTO"**. Deberá asegurarse que el medicamento va a ser manejado bajo los criterios de Buenas Prácticas Clínicas.
- d) Si a **"LA PERSONA PARTICIPANTE"** se le tiene que realizar por seguridad un estudio de gabinete, tomará las medidas necesarias para que no se exponga a **"LA PERSONA PARTICIPANTE"**, incluso si eso significa realizarlas en algún Instituto alternativo, asumiendo **"EL PATROCINADOR"** los gastos que con motivo de ello se derive.
- e) En caso de existir algún riesgo para **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** deberá implementar inmediatamente cualquier enmienda relativa a la seguridad del sujeto de investigación, de acuerdo al Plan de Mitigación del Riesgo y a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012,



criteria for the execution of research projects for human health, numeral 10.3.

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

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

g) **"THE SPONSOR"** shall guarantee that **"THE PARTICIPANT"**, in case of presenting an adverse effect or need for hospitalization due to issues related to **"THE PROTOCOL"**, shall have an alternative medical institution to **"THE INSTITUTE"** to be attended, since it is fully aware that the capacity of the facilities of **"THE INSTITUTE"** is limited because it is a National Reference Center for medical attention of patients with COVID-19, for which **"THE SPONSOR"** shall assume all the costs involved.

EIGHT. OBLIGATIONS OF THE INSTITUTE: **"THE INSTITUTE"** undertakes to ensure that the RESEARCH PROJECT related to **"THE PROTOCOL"**, financed by **"THE SPONSOR"**, comply with the following:

a) They must be authorized by the General

Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, numeral 10.3.

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

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

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

OCTAVA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: **"EL INSTITUTO"** se compromete a que el PROYECTO DE INVESTIGACIÓN relacionado con **"EL PROTOCOLO"**, financiado por **"EL PATROCINADOR"**, se sujetara a lo siguiente:

a) Deberán ser autorizados por el

Handwritten signatures and stamps, including a circular stamp with the text "COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS" and a signature "CNS".

Director of **"THE INSTITUTE"**, subject to favorable rulings of the applicable Internal Research Committees and the COFEPRIS, if applicable due to the nature of **"THE PROTOCOL"**.

- b) **"THE INSTITUTE"**, through its General Director, shall report the progress in the execution of RESEARCH PROJECTS, contained in **"THE PROTOCOL"** for the agreed duration of time, to the Governing Body twice a year via the institutional file. The report should include the title of **"THE PROTOCOL"**, affiliated site, participating investigators, line of research, scheduled start and end dates, internal and external financing, progress in the first and second semesters, the objectives, details on the progress during the reporting period and observations.

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

- d) The execution of **"THE PROTOCOL"** will be assessed by the Internal Committee in charge of monitoring the use of RESOURCES intended for research and/or by the Internal Research Committee at any time and the General Director of **"THE INSTITUTE"** will report the results to the Governing Body.

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

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

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

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

MR6

Harl



CM2

- e) The health research will be conducted according to the general guidelines included in this Collaboration Agreement hereunder in strict compliance with the General Health Law, with the Regulation of the General Health Act for Health Research, as well as to the Official Mexican Regulations, in particular, NOM-012-SSA3-2012, which establishes the criteria for the execution of health RESEARCH PROJECTS in humans and other applicable provisions.

In biomedical research, **"THE INSTITUTE"** agrees that all aspects of the Study will be conducted in conformity with all applicable laws and regulations, including the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) – Guideline for Good Clinical Practice and other generally accepted standards of good clinical practice.

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

g) **"THE INSTITUTE"** may hire non-base employees of the support staff that **"THE INVESTIGATOR"** will request for the propose of participating in the **"THE PROTOCOL"**, under the understanding that the payment for such service will be charged to the resources that **"THE SPONSOR"** contributes, according to the budget of **"THE PROTOCOL"** without an increase to such budget.

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

En materia de investigación biomédica, **"EL INSTITUTO"** acepta que todos los aspectos del Estudio se llevarán a cabo de conformidad con todas las leyes y regulaciones aplicables, incluyendo la Guía de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), así como otros estándares generalmente aceptados de buenas prácticas clínicas.

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

g) **"EL INSTITUTO"** puede contratar personal de apoyo que **"EL INVESTIGADOR"** le solicite con la finalidad de participar en el **"EL PROTOCOLO"**, bajo el entendido de que el pago que por tal servicio se efectúe, será con cargo a los recursos que **"EL PATROCINADOR"** aporte, acorde a lo previsto en el presupuesto de **"EL PROTOCOLO"** sin incremento a dicho presupuesto.

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

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

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

"THE INVESTIGATOR" will conduct the RESEARCH PROJECT in strict accordance with **"THE PROTOCOL"** approved by **"THE SPONSOR"**, by the applicable committees and by COFEPRIS, with the applicable informed consent form, with the scope agreed in this collaboration agreement and instructions of **"THE SPONSOR"**.

"THE INVESTIGATOR" will guarantee that all **"THE PARTICIPATING PERSONS"** enrolled in the research project are informed, in accordance with what is established by the ICH/GCP, about all relevant aspects of their participation in the research project, and

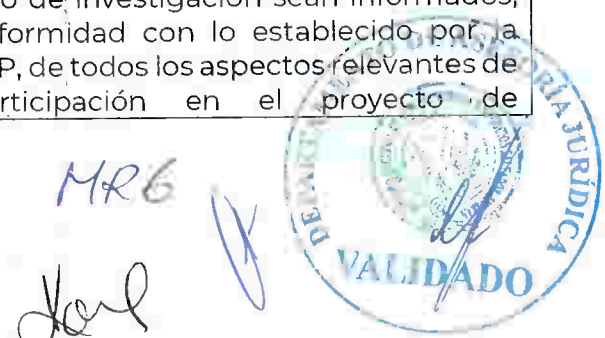
NOVENA. IMPUESTOS: Los Recursos que **"EL PATROCINADOR"** entregará a **"EL INSTITUTO"** para llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"**, se consideran fondos externos y no del Patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, el cual únicamente los administra, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para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

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

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

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

"EL INVESTIGADOR" garantizará que **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** inscritas en el proyecto de investigación sean informados, de conformidad con lo establecido por la ICH/GCP, de todos los aspectos relevantes de su participación en el proyecto de



that they have given their informed consent in writing using the informed consent form.

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

ELEVENTH. ABOUT THE INVESTIGATOR:
"THE INVESTIGATOR" is bound to:

A) "THE INVESTIGATOR" will be responsible for the direction and supervision of all Study efforts in accordance with **"THE PROTOCOL"** and this **AGREEMENT**.

B) Conduct **"THE PROTOCOL"** and may receive financial support according to the terms and conditions of Chapter III, Number 10, Section A, Paragraph I of the Guidelines for Administration of Third-Party Resources Allocated to Fund Research Projects.

C) Not to intervene, by reason of their duties, in any form, on attention, processing or resolution of matters in which they have personal, family or business interest, including those that may result from any benefit for himself, his spouse or relatives by blood or affinity to the fourth degree, or civil relatives, or others with whom they have professional, labor or business partners or partnerships or relationships from which the public servant or persons referred to above are part of or have been part and the members of **"THE INVESTIGATOR"**'s immediate family relatives (including married and unmarried spouse; siblings, children, parents, grandparents) are not

investigación, y que hayan dado su consentimiento informado por escrito usando el Formulario de consentimiento informado.

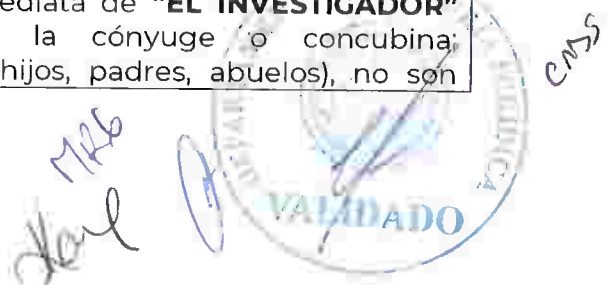
"LAS PARTES" convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre **"EL PROTOCOLO"** y el presente Convenio, **"EL PROTOCOLO"** prevalecerá con respecto a los procedimientos o metodología para la realización de **"EL PROTOCOLO"** cuestiones de ciencia, práctica médica y seguridad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

DÉCIMA PRIMERA. DE EL INVESTIGADOR:
"EL INVESTIGADOR" se obliga a:

A) "EL INVESTIGADOR" será responsable de la dirección y supervisión de todas las actividades del Estudio de acuerdo con **"EL PROTOCOLO"** y el presente **CONVENIO**.

B) Llevar a cabo **"EL PROTOCOLO"** y podrá recibir apoyos económicos en términos del Capítulo III, Numeral 10, Apartado A, Fracción I, de los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.

C) No intervenir, por motivo de su encargo, en la atención, tramitación o resolución de asuntos en los que tenga interés personal, familiar o de negocios, incluyendo aquéllos de los que pueda resultar beneficio alguno para él, su cónyuge o sus parientes consanguíneos o por afinidad hasta el cuarto grado, o parientes civiles, o para terceros con los que tenga relaciones profesionales, laborales o de negocios, o para socios o sociedades de las que el servidor público o las personas antes referidas formen o hayan formado parte y que los miembros de la familia inmediata de **"EL INVESTIGADOR"** (incluyendo la cónyuge o concubina; hermanos, hijos, padres, abuelos), no son



employed or engaged, whether paid or unpaid, in any of the following in a capacity that could allow the individual to influence the business of **"THE SPONSOR"** or its affiliates: (a) as government official (including a relationship with a governmental official which could cause the official to influence the business of **"THE SPONSOR"**); (b) on or serving in an official advisory capacity to any reimbursement committee, pricing committee, drug approval committee, formulary or similar committee; (c) in any other governmental position, including a position in an international governmental health organization, such as the WHO (World Health Organization) or UNICEF. **"THE INVESTIGATOR"** will advise **"THE SPONSOR"** to the extent **"THE INVESTIGATOR"** or **"THE INVESTIGATOR"**'s immediate family member's status described in the prior sentence changes during the term of this **AGREEMENT**.

Without waiving confidentiality provisions, **"THE INVESTIGATOR"** agrees to disclose the nature of **"THE INVESTIGATOR"**'s relationship with **"THE SPONSOR"** to the entities listed above or any other such entities and comply with any conflict of interest policies of such entities. In addition, **"THE INVESTIGATOR"** will as directed by **"THE SPONSOR"** (a) refrain for a specified period of time from participating in decisions that could impact **"THE SPONSOR"**'s or its affiliates business; (b) seek prior approval from such entity before entering into this **AGREEMENT**; and/or (c) disclose the business relationship with **"THE SPONSOR"** to such entity prior to each time participating in any decision which could have an impact on the business of **"THE SPONSOR"** or its affiliates.

empleados o están contratados, remunerados o no, en algún puesto que pueda permitir que el individuo influya en el negocio de **"EL PATROCINADOR"** o sus filiales en cualquiera de los siguientes supuestos: (a) como funcionario del gobierno (incluyendo una relación con un funcionario gubernamental que podría hacer que el oficial influya en el negocio de **"EL PATROCINADOR"**), (b) estar o servir en calidad de asesor oficial en alguna comisión de reembolso, comité de fijación de precios, comité de aprobación de medicamentos, comité de formulación o similar; (c) en cualquier otra posición gubernamental, incluyendo un puesto en una organización internacional de salud del gobierno, tales como la OMS (Organización Mundial de la Salud) o UNICEF. **"EL INVESTIGADOR"** informará a **"EL PATROCINADOR"** de los cambios ocurridos en el estatus descrito anteriormente durante la vigencia del presente **CONVENIO**.

Sin renunciar a las disposiciones de confidencialidad, **"EL INVESTIGADOR"** se compromete a revelar la naturaleza de la relación de **"EL INVESTIGADOR"** con **"EL PATROCINADOR"** a las entidades mencionadas anteriormente u otras entidades similares y cumplir con cualquier política sobre conflicto de intereses de dichas entidades. Además, **"EL INVESTIGADOR"** según sea instruido por **"EL PATROCINADOR"**: (a) se abstendrá durante un período determinado de tiempo de participar en las decisiones que podrían afectar a **"EL PATROCINADOR"** o sus negocios afiliados y (b) solicitará la aprobación previa por parte de dicha entidad antes de la firma del presente **CONVENIO**, y/o (c) revelar la relación comercial con **"EL PATROCINADOR"** a dicha entidad antes de participar en cualquier decisión que pueda tener un impacto en el negocio de **"EL PATROCINADOR"** o sus filiales, esto deberá realizarse cada vez que

MR6

del



5743

D) In the event that **"THE INVESTIGATOR"** leaves or is removed from **"THE INSTITUTE"**, then **"THE INVESTIGATOR"** shall immediately provide written notice of such event to **"THE SPONSOR"**. Any successor to **"THE INVESTIGATOR"** must be approved, in writing, by **"THE SPONSOR"** and such successor shall be required to agree to all the terms and conditions of **"THE PROTOCOL"** and this **AGREEMENT** and to sign each such document as evidence of such agreement (although failure to so sign will not relieve such successor and/or **"THE INSTITUTE"** from complying with all the terms and conditions of **"THE PROTOCOL"** and this **AGREEMENT**).

In such event, **"THE INSTITUTE"**, to the extent of its possibilities, states that it will notify **"THE SPONSOR"** if the Principal Investigator or any of its collaborators have been sanctioned administratively, so that it makes the corresponding designation.

E) **"THE INVESTIGATOR"** agrees to immediately inform **"THE SPONSOR"** in writing if any person who is performing services hereunder is debarred of its profession exercise or if any action, suit, claim, investigation or legal or administrative proceeding is pending related to the exercise of the profession or the work for which the person was appointed, or, to the best of **"THE INVESTIGATOR"**'s knowledge, is threatened, relating to the debarment of **"THE INVESTIGATOR"** or any person performing services in connection with this **AGREEMENT**.

se participe en una deliberación de esta naturaleza.

D) En el caso que **"EL INVESTIGADOR"** deje de laborar en **"EL INSTITUTO"** o sea destituido de éste por alguna resolución emitida por autoridad competente que así lo determine, **"EL INVESTIGADOR"** deberá enviar una notificación por escrito inmediatamente a **"EL PATROCINADOR"**, para que éste designe a quien fungirá como Investigador Principal y continúe con el desarrollo del proyecto de investigación en los términos y condiciones de **"EL PROTOCOLO"** y del presente **CONVENIO** y firmará dichos documentos como prueba de su conformidad (aunque el no firmar los documentos antes citados no lo exentará de cumplir con todos los términos y condiciones de **"EL PROTOCOLO"** y del presente **CONVENIO**).

En dicho supuesto, **"EL INSTITUTO"**, en la medida de sus posibilidades, manifiesta que notificará a **"EL PATROCINADOR"** si el Investigador Principal o alguno de sus colaboradores han sido sancionados administrativamente, para que haga la designación correspondiente.

E) **"EL INVESTIGADOR"**, en la medida de sus posibilidades, se compromete a informar inmediatamente por escrito a **"EL PATROCINADOR"** si cualquier persona que esté prestando servicios relacionados con este **CONVENIO**, ha sido inhabilitada o excluida del ejercicio de su profesión, o si tiene pendiente cualquier acción, demanda, reclamo, investigación o procedimiento legal o administrativo que esté relacionado con el ejercicio de su profesión o del trabajo para el cual ha sido asignado, o, que para el conocimiento de **"EL INVESTIGADOR"**, se vea potencialmente afectado en relación con la inhabilitación de **"EL INVESTIGADOR"** o de cualquier persona que preste servicios relacionados con el presente **CONVENIO**.

Handwritten signatures and stamps are visible at the bottom right of the page, including a circular stamp with the word "VALIDADO" and a signature.

F) **"THE INVESTIGATOR"** or other applicable Study Staff such as sub investigators will complete a certification and disclosure form concerning financial interests or other conflicts of interests they may have related to the Study or **"THE SPONSOR"**. If information collected on the form changes during the course of the Study or within one year after the last subject has completed the Study as specified in **"THE PROTOCOL"**, **"THE INVESTIGATOR"** and the other applicable Study Staff are required to inform **"THE SPONSOR"** of such change.

G) **"THE INVESTIGATOR"** is obliged to be sure that at the time **"THE PARTICIPANT"** is screened, **"THE PARTICIPANT"** is not participating in another Research Protocol, if during the execution of **"THE PROTOCOL"**, **"THE INVESTIGATOR"** knows that **"THE PARTICIPANT"** is participating in another protocol, should inform to **"THE SPONSOR"**.

H) **"THE INVESTIGATOR"** is obliged to verify and be sure that any person who wants to be recruited as **"PARTICIPANT"**, is in total capacity to consent its participation in **"THE PROTOCOL"** and comprehension regarding the scopes of it, that can let the person consent or not its participation.

TWELVE. AUTHORIZATION OF THE RESEARCH COMMITTEES AND IF APPLICABLE, BIOSAFETY COMMITTEE: **"THE PARTIES"** have obtained authorization from the corresponding Committee(s) to begin **"THE PROTOCOL"**. This authorization is attached to this Collaboration Agreement as **Annex D**.

F) **"EL INVESTIGADOR"** o cualquier otro miembro que resulte aplicable del Personal del Estudio, tales como los sub-investigadores, complete(n) una certificación y formulario de declaración concerniente a los intereses financieros y otros conflictos de intereses que estos pudieran tener en relación con el Estudio y **"EL PATROCINADOR"**. Si la información recopilada en dichas certificaciones y formularios cambia de alguna manera durante el curso del Estudio o dentro del período de 1 (un) año a partir de que el último sujeto haya completado el Estudio tal y cómo se especifica en **"EL PROTOCOLO"**, **"EL INVESTIGADOR"** y los demás miembros que resulten aplicables del Personal del Estudio, estarán obligados a informar de dicho cambio a **"EL PATROCINADOR"**

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

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

DÉCIMA SEGUNDA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN Y EN SU CASO, COMITÉ DE BIOSEGURIDAD: **"LAS PARTES"** han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar **"EL PROTOCOLO"**, autorización que se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo D**.

MRE
Jorl



CMV

A. **"THE INVESTIGATOR"** must obtain the approval of **"THE PROTOCOL"**, any informed consent relating to the Study and advertisement, if any, pertains to the enrollment of the **"PARTICIPANTS"** in the Study by the Ethics Committee in Research, the Research Committee and the Biosafety Committee of **"THE INSTITUTE"** (**"THE COMMITTEES"**) prior to beginning any Study on human subjects.

B. **"THE INVESTIGATOR"** shall obtain an informed consent form which complies with all applicable laws and regulations, including the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice signed by or on behalf of each human subject prior to the **"PARTICIPANTS"** participation in the Study. The form of the informed consent for the Study must be approved in advance by **"THE SPONSOR."**

C. In case of **"THE SPONSOR"** generates new protocol versions or informed consent, it will be submitted to the corresponding committees. **"THE INVESTIGATOR"** will inform to **"THE SPONSOR"** all the changes to the protocol or the informed consent to be approved by **"THE SPONSOR"**. **"THE INVESTIGATOR"** will not be able to modify **"THE PROTOCOL"** after the committees and COFEPRIS approval, without prior authorization of **"THE SPONSOR"** and the approvals of the committees and COFEPRIS.

A. **"EL INVESTIGADOR"** debe obtener la aprobación de **"EL PROTOCOLO"**, de cualquier consentimiento informado en relación con el Estudio y de la publicidad, en su caso, relacionada a la inscripción de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en el estudio, del Comité de Ética en Investigación, del Comité de Investigación y del Comité de Bioseguridad de **"EL INSTITUTO"** (**"LOS COMITÉS"**) antes de iniciar cualquier estudio en seres humanos.

B. **EL INVESTIGADOR** deberá obtener el consentimiento informado aprobado dentro de **"EL PROTOCOLO"** y por las autoridades correspondientes mismo que cumple con todas las leyes y reglamentos aplicables, incluida la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Buena Práctica Clínica: Orientación consolidado y otras normas generalmente aceptadas de buena práctica clínica firmado por o en nombre de cada ser humano antes de la participación de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en el estudio.

C. En caso de que **"EL PATROCINADOR"** genere nuevas versiones de **"EL PROTOCOLO"** o Consentimiento Informado, serán sometidos a los Comités correspondientes. **"EL INVESTIGADOR"** informará a **"EL PATROCINADOR"**, con antelación, de todas las modificaciones de **"EL PROTOCOLO"** y el consentimiento informado, para que sean aprobadas por **"EL PATROCINADOR"**. **"EL INVESTIGADOR"** no podrá modificar el estudio descrito en **"EL PROTOCOLO"**, después de la aprobación por LOS COMITÉS y de COFEPRIS, sin la previa autorización por escrito de **"EL PATROCINADOR"** así como de las notificaciones y aprobaciones correspondientes de dichos COMITÉS y COFEPRIS.

THIRTEEN. ABOUT RESEARCH COMMITTEES. "THE INSTITUTE" agrees that during the execution of **"THE PROTOCOL"**, it will be subject to monitoring by the relevant Research Committee(s), which will act in accordance with the Guidelines of the "International Conference on Harmonisation (ICH)" for Good Clinical Practice and the provisions of the General Health Act regarding Clinical Research.

FOURTEEN. RECRUITMENT OF "PARTICIPATING PERSONS". Once this Agreement takes effect, and all necessary approvals have been obtained by the Ethics Committees, as well as any other corresponding authority, **"THE INSTITUTE"** will begin recruitment of **"THE PARTICIPATING PERSONS"**, in accordance with **"THE PROTOCOL"** which constitutes an integral part of this Agreement.

FIFTEEN. CONSENT OF "THE PARTICIPATING PERSONS". Before beginning any procedure specific to **"THE PROTOCOL"**, **"THE INVESTIGATOR"** or the person designated by **"THE INSTITUTE"** shall obtain written consent from **"THE PARTICIPATING PERSON"**. This obligation also applies to those subjects who are deemed ineligible after the screening process.

The research method that should be carried out with **"THE PARTICIPATING PERSON"** involves obtaining their informed consent, according to the provisions of the Official Mexican Regulation NOM-012-SSA3-2012 and of NOM-004-SSA3-2012 and all applicable laws and regulations, including the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - Guideline for Good Clinical Practice and

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

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

DÉCIMA QUINTA. CONSENTIMIENTO DE "LAS PERSONAS PARTICIPANTES". Antes de comenzar cualquier procedimiento específico de **"EL PROTOCOLO"**, **"EL INVESTIGADOR"** o la persona que designe **"EL INSTITUTO"**, deberá obtener por escrito el consentimiento de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**. Esta obligación también se hace extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** es obtener su consentimiento informado, de acuerdo a lo que se determina en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y lo que prevé la NOM-004-SSA3-2012 y todas las leyes y regulaciones aplicables, incluyendo la Guía de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos

MRG

Karl



CNS

other generally accepted standards of good clinical practice signed by or on behalf of each human subject prior to the subject's participation in the Study, applying the rule conferring the highest degree of protection for **"THE PARTICIPATING PERSONS"** shall apply in any case.

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

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

Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), así como otros estándares generalmente aceptados de buenas prácticas clínicas, firmados por o en nombre de cada sujeto antes de su participación en el Estudio,, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**.

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

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

Handwritten signatures and stamps are visible at the bottom of the page, including a circular stamp with the word "VALIDADO" and a handwritten "CND3" in the bottom right corner.

In case of **"THE PROTOCOL"** is suspended, for any reason not attributable to the research subject, **"THE ICF"** will dictate the procedure to follow.

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

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

"THE INSTITUTE", through **"THE INVESTIGATOR"**, shall safeguard the RESEARCH PROJECT drug and store it in a safe, dry place, under protection and the Responsible Investigator shall count the drug received by **"THE SPONSOR"** to be applied and administered to **"THE PARTICIPATING PERSONS"** according to the requirements. **"THE INVESTIGATOR"** shall keep appropriate records and ensure the appropriate supply, handling, storage, distribution and use of the Study Drugs and any other material provided by **"THE SPONSOR"**, including, but not limited to, the equipment, in accordance with **"THE PROTOCOL"**.

Upon the termination of this Collaboration Agreement or termination of the applicable RESEARCH PROJECT, **"THE INSTITUTE"**, through **"THE INVESTIGATOR"**, at the

En caso de que **"EL PROTOCOLO"** sea suspendido por causas no atribuibles al sujeto de investigación, el Informe de Consentimiento será el que regirá los procedimientos a seguir.

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

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

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

A la terminación de este Convenio de Concertación o terminación del Proyecto de Investigación aplicable, **"EL INSTITUTO"**, a través de **"EL INVESTIGADOR"**, devolverá o

MRG

Kol



2023

request of **"THE SPONSOR"**, shall return or destroy any unused drug. If authorization to destroy unused Study Drug, of **"THE SPONSOR"** provided material is given, **"THE INVESTIGATOR"** shall provide **"THE SPONSOR"** with documentation of the method of destruction. If applicable, **"THE SPONSOR"** shall pay the reasonable costs arising from this.

Before the conclusion of **"THE PROTOCOL"** and if applicable, (if **"THE SPONSOR"** offers a protocol extension), if the study drug provided to **"THE PARTICIPATING PERSONS"** had a beneficial result in their health, **"THE SPONSOR"** may use reasonable efforts to include the participants that qualify in a protocol extension with the purpose to continue supporting with investigational product, in order so their treatment is not interrupted.

In the event of the discontinuation or early suspension of treatment, **"THE PARTIES"** will cooperate to safely withdraw **"THE PARTICIPATING PERSONS"** from study drug treatment over a mutually agreeable period of time but in no event shall THE SPONSOR's obligation to supply Study Drug hereunder extend beyond a reasonable period and necessary to maintain the health of the **"THE PARTICIPATING PERSONS"**.

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

destruirá, a petición de **"EL PATROCINADOR"**, cualquier medicamento no utilizado. Si **"EL PATROCINADOR"** autoriza la destrucción de medicamento de estudio provisto por él y no usado, **"EL INVESTIGADOR"** deberá proveer la documentación del método de destrucción. En su caso, **"EL PATROCINADOR"** costeará los gastos razonables que con motivo de ello se derive.

Previo a la conclusión de **"EL PROTOCOLO"**, y en el caso aplicable, (si **"EL PATROCINADOR"** ofrece un protocolo de extensión), si el fármaco proporcionado a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** tuvo un resultado benéfico en su salud, **"EL PATROCINADOR"** podrá realizar todos los esfuerzos razonables para incluir a las personas participantes que califiquen en un protocolo de extensión con la finalidad de continuar proporcionando el medicamento de estudio, para que su tratamiento no se vea interrumpido.

En el caso de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento, **"LAS PARTES"** cooperarán para retirar de manera segura a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del tratamiento del estudio durante un período de tiempo mutuamente acordado, pero en ningún caso será obligación de **"EL PATROCINADOR"** de suministrar el fármaco del estudio a continuación se extenderá más allá de un período razonable y necesario para mantener el estado de salud de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**.

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

17/06
Karl

18

2025
SECRETARIA DE SALUD
ESTADO DE GUATEMALA

without these being able to be extended or expanded.

After the term described and written notice being provided to **"THE SPONSOR"**, **"THE SPONSOR"** will have a term of up to 30 (thirty) calendar days, to have the documentation of the study.

It is agreed that the project monitor(s) and others designated by **"THE SPONSOR"** may, at mutually agreeable times during the Study and for a reasonable time after completion or early termination of the Study, arrange with **"THE INVESTIGATOR"** or his/her designee:

(i) to examine and inspect, at regular business hours, **"THE INSTITUTE"** facilities required for performance of the Study; and

(ii) subject to applicable patient confidentiality considerations, to inspect, audit, and to copy or have copied, all data and work product relating to the Study conducted under this Agreement and to inspect and make copies of all data necessary for **"THE SPONSOR"** to confirm that the Study is being conducted in conformance with THE PROTOCOL and in compliance with all applicable laws and regulations, including the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice.

expedientes clínicos, por un período de **5 (cinco)** años a partir de la conclusión de **"EL PROTOCOLO"** sin que estos puedan ser prorrogados o ampliados.

Concluido el término descrito y el aviso por escrito provisto a **"EL PATROCINADOR"**; **"EL PATROCINADOR"** tendrá hasta de 30 (treinta) días naturales, **para disponer de la documentación del estudio.**

Se acuerda que el(los) monitor (es) del proyecto y cualquier persona designada por **"EL PATROCINADOR"**, podrán, en fechas establecidas de común acuerdo entre **"LAS PARTES"**, durante el Estudio y por un período de **5 (cinco)** años contados a partir de la conclusión de **"EL PROTOCOLO"** o en caso de terminación anticipada del Estudio convenir con **"EL INSTITUTO"** o con la persona que éste designe:

(i) Examinar e inspeccionar, en horario de oficina y con previo acuerdo entre **"LAS PARTES"**, las instalaciones de **"EL INSTITUTO"**, necesarias para la realización del Estudio; y

(ii) Sujeto a las consideraciones de confidencialidad y protección de datos personales aplicables a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**, inspeccionar, auditar, y copiar toda la información y el producto del trabajo relacionado al Estudio realizado bajo este **CONVENIO** e inspeccionar y sacar copias de toda la información necesaria para que **"EL PATROCINADOR"** confirme que el Estudio se está llevando a cabo de acuerdo con **"EL PROTOCOLO"** y en cumplimiento con todas las leyes y normas aplicables, incluyendo la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano Buenas Prácticas Clínicas: Lineamientos Consolidados y otras normas generalmente aceptadas para la buena práctica clínica.



"THE INSTITUTE" through **"THE INVESTIGATOR"**, agrees to assist **"THE SPONSOR"** in order to facilitate THE SPONSOR's representatives' examination, inspection, auditing and copying of materials relating to the Study and in order to enforce the rights granted to **"THE SPONSOR"** in this Clause, **"THE SPONSOR"** will pay any reasonable expense for the copies.

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

NINETEEN. INTELLECTUAL PROPERTY: In the event that **"THE SPONSOR"** is a legal entity belonging to the pharmaceutical industry; all forms, reports, contents and information generated as a result of **"THE PROTOCOL"** shall be the property of **"THE SPONSOR"** and therefore shall grant no royalties to **"THE INSTITUTE"** or to **"THE INVESTIGATOR"**.

In the event that from **"THE PROTOCOL"** such inventions or improvements are derived, **"THE SPONSOR"** shall have the right to request in its name the registration thereof before the competent authorities, for which **"THE INVESTIGATOR"** shall provide all the information and/or documentation that may be required for such purpose.

"THE INVESTIGATOR" upon **"THE SPONSOR"**'s request, and as much as possible, will provide reasonable assistance related to providing information and documentation for all those activities so that **"THE SPONSOR"** or its designee possesses and uses, according to the provisions of the

"EL INSTITUTO", a través de **"EL INVESTIGADOR"**, acuerda cooperar con **"EL PATROCINADOR"** para facilitar a sus representantes la investigación, inspección, auditoria y copiado de los materiales relacionados con el Estudio y con el fin de dar cumplimiento a los derechos otorgados a **"EL PATROCINADOR"** conforme a esta Cláusula, bajo el entendido de que **"EL PATROCINADOR"** cubrirá los gastos que genere el fotocopiado.

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

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

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

"EL INVESTIGADOR" a solicitud de **"EL PATROCINADOR"**, y en la medida de sus posibilidades, proporcionará la ayuda razonable relacionada con proveer información y documentación para todas aquellas actividades que **"EL PATROCINADOR"** o su designado posean y

Handwritten signatures and stamps are visible at the bottom of the page, including a circular stamp and the handwritten text "CNS".

applicable laws, all the Inventions and/or discoveries made under the protection of this Agreement.

"THE PARTIES" may not use the name or registered names of each other, as well as their logos or intellectual property, under any circumstance or purpose.

TWENTY. CONFIDENTIALITY:

A) "THE PARTIES", during the Research project and after the termination or expiration of the Agreement, agree to maintain strict confidentiality regarding the activities and information provided to each other, derived from the execution of **"THE PROTOCOL"** and the performance of this Agreement, therefore such information cannot be shared, used, disclosed or otherwise made available to third parties and it shall only be disclosed to employees or collaborators who need to know it by virtue of their participation in **"THE PROTOCOL"**, unless this information is required by the appointing authority for such purposes or are classified as public according to the applicable regulation that applies to **"THE INSTITUTE"** regarding confidentiality and transparency. For clarity, the CONFIDENTIAL INFORMATION, as defined in section VI.16 is the sole property of **"THE SPONSOR"**.

For its part, **"THE INSTITUTE"** and **"THE 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 163 and 166 of the Industrial Property Act.

The obligation of confidentiality and discretion for **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** will meet and will have an

utilicen, según lo previsto en las leyes aplicables, todos los Inventos y/o descubrimientos realizados bajo el amparo de este Convenio.

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

VIGÉSIMA. CONFIDENCIALIDAD:

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

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

La obligación de confidencialidad y de reserva para **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** se ajustará y tendrá una



effect in terms of what is stipulated by the Federal Law on Transparency and Access to Public Governmental Information, General Law on Transparency and Access to Public Information, General Law on the Protection of Personal Data Held on Obligated Subjects, coming into effect from the signing of this Collaboration Agreement and ending when this information enters the public domain.

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

"THE INVESTIGATOR" shall advise all "Study Staff" to whom Confidential Information is disclosed of the proprietary nature thereof, for the execution of its activities, about its ownership, as well as the terms and conditions of this Agreement, to comply Prior to the disclosure of any information.

"THE PARTIES" agree to use their best efforts and reasonable safeguards measures to prevent unauthorized use or disclosure by Study Staff.

- B) During the term of this agreement and for a period of five (5) years after the expiration or early termination of this **AGREEMENT**, **"THE PARTIES"** shall retain in confidence all test articles (Study drug and other components) and other information obtained generated pursuant to the Study.

"THE PARTIES" acknowledge that Confidential Information referred herein is an Industrial Secret according with the terms of the Industrial Property Law and

vigencia en términos de lo que prevé la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

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

"EL INVESTIGADOR" deberá asesorar a "El personal del estudio" que divulgue Información Confidencial para la ejecución de sus actividades, acerca de la propiedad de la misma, así como de los términos y condiciones del presente Convenio, para que los cumpla previo a la divulgación de cualquier información.

"LAS PARTES" acuerdan realizar su mejor esfuerzo y generar las medidas de seguridad razonables para evitar el uso o la divulgación no autorizados por parte del personal del estudio.

- B) Durante la vigencia del presente **CONVENIO** y por un periodo de cinco (5) años posteriores a la finalización o a la terminación anticipada del mismo **"LAS PARTES"** acuerdan mantener en confidencialidad de todos los artículos de prueba (del Medicamento del Estudio y otros componentes) y demás información confidencial generada en virtud del presente Estudio.

"LAS PARTES" reconocen que la Información Confidencial a que se refiere el presente **CONVENIO** es un Secreto Industrial de conformidad con la Ley de la

duly protected by such regulation. This restriction shall not apply to Confidential Information that:

(i) is or become public knowledge (through no fault of the receiving party);

(ii) is lawfully made available to **the receiving party** by an independent third party owing no obligation of confidentiality to **transmitting party** with regard thereto (and such lawful right can be properly demonstrated by **receiving party**);

(iii) is already in **receiving party's** possession at the time of receipt from **transmitting party** (and such prior possession can be properly demonstrated by **receiving party**); or

(iv) is published in accordance with the express terms of this **AGREEMENT**.

C) The receiving party may disclose Confidential Information to the extent it is required by law, regulation, rule, act court order or order of any governmental authority or agency, in this case **the receiving party** shall immediately notify, as soon as possible under the circumstances **the transmitting party**, in writing, if it is requested by a court order or a governmental authority or agency to disclose Confidential Information in **receiving party's** possession and thereafter **receiving party** shall disclose only the mandatory Confidential Information required to be disclosed in order to comply, whether or not a protective order or other similar order is obtained by **transmitting party**.

D) Subject to applicable legal and

Propiedad Industrial y protegida en términos de dicha regulación. Esta restricción no aplicará a la Información Confidencial que:

(i) Sea o se convierta en información del conocimiento público (sin que medie responsabilidad por la parte receptora;

(ii) Haya sido legalmente proporcionada a **la parte receptora** por un tercero independiente sin obligación de confidencialidad con **la parte emisora** con respecto a la información (y dicho derecho legítimo pueda ser acreditado debidamente por **la parte receptora**;

(iii) esté en poder de **la parte receptora** al momento en que sea suministrada por **la parte emisora** (y dicha posesión previa pueda ser acreditada debidamente por **la parte receptora**; o

(iv) sea publicada de acuerdo con los términos señalados en este **CONVENIO**.

C) La parte receptora podrá revelar Información Confidencial en la medida que sea requerida por ley, regulación, regla, reglamento, orden judicial u orden de cualquier otra autoridad o agencia gubernamental, en este caso, **la parte receptora** deberá notificar, de ser posible de acuerdo a las circunstancias, inmediatamente por escrito a **la parte emisora**, si es requerido por una orden judicial o por una autoridad o entidad gubernamental para divulgar Información Confidencial que esté en posesión de **la parte receptora** y por consiguiente **la parte receptora** deberá divulgar únicamente la información mandataria requerida con el objeto de dar cumplimiento a cualquier orden, ya sea de protección u otra similar obtenida por parte de **la parte emisora**.

D) Sujeto a los requerimientos regulatorios

MRG

Karl



CNDG

regulatory requirements, **receiving party** agrees to promptly return to **transmitting party**, upon its request, all Confidential Information obtained from **transmitting party** or belonging to **transmitting party** pursuant to this **AGREEMENT**; provided, however, that **receiving party** may retain one copy of Confidential Information in a secure location for purposes of identifying **receiving party's** obligations under these confidentiality provisions.

E) Receiving party acknowledges and expressly agrees that any disclosure of Confidential Information in violation of this **AGREEMENT** may be detrimental to **Transmitting party's** business and may cause it harm and damage. In accordance with applicable law and in addition to any other rights and remedies provided herein, **Transmitting party** shall be entitled to seek equitable relief by way of injunction or otherwise.

Receiving party shall limit disclosure of Confidential Information received hereunder to only those of its Study Staff or Sponsor Staff who are bound by a written agreement with terms equivalent to or more stringent than this **AGREEMENT** and who are directly involved with the Study and only on a need to know basis. **Receiving party** shall advise its Study Staff or Sponsor Staff upon disclosure to them of any Confidential Information of the proprietary nature thereof and the terms and conditions of this **AGREEMENT** and shall use all reasonable safeguards to prevent unauthorized use or disclosure by such Study Staff or Sponsor Staff, as well as, be responsible for any breach of these confidentiality provisions by its Study Staff or Sponsor Staff.

o legales aplicables, **la parte receptora** acuerda devolver de manera inmediata a **la parte emisora**, una vez que éste así se lo requiera, toda la Información Confidencial obtenida de **la parte emisora** o perteneciente a **la parte emisora** de conformidad con este **CONVENIO**; tomándose en cuenta, sin embargo, que **la parte receptora** podrá retener una copia de la Información Confidencial en un lugar seguro para el propósito de identificar las obligaciones asumidas por **la parte receptora** bajo estas disposiciones de confidencialidad.

E) La parte receptora reconoce y expresamente acuerda, que cualquier divulgación de la Información Confidencial en violación del presente **CONVENIO**, podría ser perjudicial para los negocios de **la parte emisora** y causarle un daño. De acuerdo con la ley aplicable y además de cualquier otro derecho y recurso que se proporciona en este documento, **la parte emisora** tendrá derecho a buscar un alivio equitativo mediante una orden judicial o de otro tipo.

La parte receptora deberá limitar la revelación de la Información Confidencial recibida únicamente al Personal del Estudio o del Personal del Patrocinador que se encuentren obligados por un contrato escrito con los términos equivalentes o más estrictos que los que contiene este **CONVENIO**, y aquéllos que estén directamente involucrados con el Estudio y exclusivamente con motivos informativos. **La parte receptora** deberá asesorar al Personal del Estudio o al Personal del Patrocinador acerca de la propiedad de la Información Confidencial y de los términos y condiciones del presente **CONVENIO**, previo a la divulgación de cualquier información, y deberán usar todas las salvaguardas para prevenir el uso no autorizado o divulgación por parte de dicho Personal del Estudio o

1746
JAL
ENDS

F) **Receiving party** shall neither disclose to **Transmitting party** to use any secret or confidential information or material belonging to others, including other sponsors of other clinical trials.

TWENTY FIRST. PUBLICATION OF THE RESULTS: "THE INVESTIGATOR" and **"THE INSTITUTE"** agree that all research data and results generated during the course of the Study shall be the property of **"THE SPONSOR"**. **"THE INVESTIGATOR"** further agrees to execute any documents or undertake, as within his reasonable ability, any further actions if requested by **"THE SPONSOR"** to evidence transfer of title to such data and results.

"THE INVESTIGATOR" and **"THE INSTITUTE"** agree not to publish or publicly present any interim results of the Study. **"THE INSTITUTE"** through **"THE INVESTIGATOR"** further agree to provide thirty (30) calendar days written notice to **"THE SPONSOR"** prior to submission for publication or presentation to permit **"THE SPONSOR"** to review drafts of abstracts and manuscripts for publication (including, without limitation, slides and texts of oral or other public presentations and texts of any transmission through any electronic media, e.g. any computer access system such as the Internet, World Wide Web etc., collectively or individually a "Public Presentation") which report any results arising out of the Study. **"THE SPONSOR"** shall have the right to review and comment on any Public Presentation.

Personal del Patrocinador. Así mismo, deberá ser responsable de cualquier incumplimiento a las disposiciones sobre confidencialidad, por parte del Personal del Estudio o Personal del Patrocinador.

F) **La parte receptora** no deberá revelar ni inducir a **la parte emisora** a utilizar cualquier Secreto, información confidencial o material perteneciente a otros, incluyendo otros patrocinadores de otros estudios clínicos.

VIGÉSIMA PRIMERA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: "EL INVESTIGADOR" y **"EL INSTITUTO"** acuerdan que toda la información de investigación y los resultados generados durante el curso del Estudio serán propiedad de **"EL PATROCINADOR"**. **"EL INVESTIGADOR"** además acuerda suscribir cualquier documento o tomar, en la medida de sus posibilidades, las acciones necesarias que sean requeridas por **"EL PATROCINADOR"** para acreditar la transferencia de los derechos de dicha información y de sus resultados.

"EL INVESTIGADOR" y **"EL INSTITUTO"** acuerdan no publicar o presentar públicamente cualquier resultado provisional del Estudio. **"EL INSTITUTO"** a través de **"EL INVESTIGADOR"** acuerda proporcionar una notificación por escrito a **"EL PATROCINADOR"** con treinta (30) días naturales de anticipación a la fecha de envío para su publicación o presentación, para permitir a **"EL PATROCINADOR"** revisar los borradores o resúmenes y manuscritos para publicación (incluyendo, pero no limitándose a, diapositivas y textos de las presentaciones orales o de otro tipo y los textos de cualquier transmisión a través de algún medio electrónico, por ejemplo cualquier sistema de acceso computacional tal como Internet, World Wide Web, etc., conjunta o individualmente "Presentación Pública"), que reporte cualquier resultado obtenido del Estudio. **"EL PATROCINADOR"**



No Public Presentation shall contain any Confidential Information of **"THE SPONSOR"** (as defined in Clause 20) which for the purposes of this Clause shall be deemed to not include the results of the Study or data generated pursuant to the Study. If **"THE PARTIES"** disagree concerning the accuracy and appropriateness of the data analysis and presentation, and/or confidentiality of **"THE SPONSOR"**'s Confidential Information, **"THE INVESTIGATOR"** agree to meet with **"THE SPONSOR"**'s representatives at the clinical Study site or as otherwise agreed, for the purpose of making good faith efforts to discuss and resolve any such issues or disagreement.

At **"THE SPONSOR"**'s request, it shall be acknowledged as one of many or as the sole financial SPONSOR, as the case may be, of the Study reported in the Public Presentation.

To the extent that **"THE INSTITUTE"**'s participation in **"THE PROTOCOL"** is a part of a multi-center study, **"THE INSTITUTE"** through **"THE INVESTIGATOR"** agree that an initial Public Presentation of their results shall occur only together with the other sites unless specific written permission is obtained in advance from **"THE SPONSOR"** for Public Presentation of separate results. **"THE SPONSOR"** shall advise as to the implications of timing of any Public Presentation in the event clinical trials are still in progress at sites other than **"THE INSTITUTE"**'s and any institution participating in a multi-center study shall follow the Public Presentation review procedures set forth in this Clause.

deberá tener el derecho de revisar y comentar cualquier Presentación Pública.

Ninguna Presentación Pública deberá contener Información Confidencial de **"EL PATROCINADOR"** (como se define en la Cláusula 20 del presente **CONVENIO**) la cual para los propósitos de esta Cláusula se considerará que no incluye los resultados del Estudio o los datos generados conforme al Estudio. Si **"LAS PARTES"** no llegan a un acuerdo, relativo a la exactitud e idoneidad del análisis y presentación de los datos y/o la confidencialidad de la Información Confidencial de **"EL PATROCINADOR"**, **"EL INVESTIGADOR"** acuerda reunirse con los representantes de **"EL PATROCINADOR"** en el lugar donde se haya llevado a cabo el Estudio o en donde así lo establezcan, con el propósito de hacer todos los esfuerzos de buena fe para discutir y resolver cualquier problema o desacuerdo.

A solicitud de **"EL PATROCINADOR"**, éste deberá ser reconocido como uno entre varios o como el único patrocinador financiero, según sea el caso, del Estudio reportado en la Presentación Pública.

En el caso que la participación de **"EL INSTITUTO"** en **"EL PROTOCOLO"** sea parte de un Estudio multicéntrico, **"EL INSTITUTO"** a través de **"EL INVESTIGADOR"** acuerdan que se deberá dar una Presentación Pública inicial de sus resultados junto con los otros centros; para la Presentación Pública de resultados por separado, debe existir previa autorización por escrito por parte de **"EL PATROCINADOR"**. **"EL PATROCINADOR"** advertirá las implicaciones respecto de los tiempos de cualquier Presentación Pública, en el caso de que los estudios clínicos sigan vigentes en otros centros y de que **"EL INSTITUTO"** y cualquier Institución participante en un estudio multicéntrico, deben seguir los procedimientos de revisión

"THE INSTITUTE" through **"THE INVESTIGATOR"** may publish their results in accordance with this **AGREEMENT** if a joint publication is not completed within eighteen (18) months after completion of the Study at all Study sites and locking of the database.

If **"THE SPONSOR"** believes there is patentable subject matter contained in any Public Presentation submitted for review; **"THE SPONSOR"** shall inform such subject matter to **"THE INSTITUTE"** and if **"THE SPONSOR"** requests and at **"THE SPONSOR"**'s expense, **"THE INVESTIGATOR"** shall provide all information and/or documentation concerning **"THE PROTOCOL"** that **"THE INVESTIGATOR"** has and that **"THE SPONSOR"** needs for such purpose.

"THE SPONSOR" shall have the right to delay publication or presentation of any Public Presentation for a period not to exceed sixty (60) days after the initial review period if publication or presentation of such Public Presentation would affect **"THE SPONSOR"**'s ability to obtain patent protection for any invention.

Except for Public Presentations under this Article, no news release, publicity or other public announcement, either written or oral, regarding this **AGREEMENT** or performance hereunder or results arising from the Study, shall be made by **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"** without the prior written approval of **"THE SPONSOR"**.

de la Presentación Pública señalados en esta Cláusula.

"EL INSTITUTO" a través de **"EL INVESTIGADOR"** puede publicar sus resultados de acuerdo con este **CONVENIO**, si una publicación conjunta no ha sido completada dentro de los dieciocho (18) meses posteriores a la terminación del Estudio en todos los centros de estudio y al cierre de la base de datos.

Si **"EL PATROCINADOR"** considera que existe un tema con contenido patentable, en cualquier Presentación Pública enviada para revisión, deberá informar dicho tema a **"EL INSTITUTO"**, y si **"EL PATROCINADOR"** así lo requiere, y a sus expensas, **"EL INVESTIGADOR"** proporcionará toda información y/o documentación referente a **"EL PROTOCOLO"** con la que cuente y que requiera para tal efecto **"EL PATROCINADOR"**.

"EL PATROCINADOR" tendrá el derecho para retrasar su autorización para la publicación o la presentación de cualquier Presentación Pública por un período que no excederá de sesenta (60) días después del período inicial de revisión, si la publicación o presentación de dicha Presentación Pública afecta la posibilidad de **"EL PATROCINADOR"** de obtener una protección a través de una patente de cualquier invención.

Excepto para Presentaciones Públicas en términos de esta cláusula, no se harán divulgaciones de información, publicidad o cualquier otro tipo de aviso público, ya sea escrito o verbal relacionado con este **CONVENIO** o con el desarrollo o los resultados del Estudio por parte de **"EL INSTITUTO"** a través de **"EL INVESTIGADOR"**, sin la aprobación previa por escrito de **"EL PATROCINADOR"**.



"THE PARTIES" cannot use the registered name or names of each of them, as well as their logos or intellectual property, under any circumstances or for any purpose. However **"THE SPONSOR"** may list **"INSTITUTE'S"** name as required for regulatory purposes.

TWENTY TWO. MONITORING, ASSURANCE AND AUDITING OF QUALITY ASSURANCE:

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

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

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

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

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

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

"EL INVESTIGADOR", en la medida de sus posibilidades, deberá notificar a **"EL PATROCINADOR"** dentro de las veinticuatro (24) horas de cualquier solicitud de auditoría o requerimiento gubernamental nacional relacionado con el desarrollo de **"EL**

allow **"THE SPONSOR"** to visit **"THE INSTITUTE"** in response to any request.

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

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

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

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

PROTOCOLO objeto de este Convenio de Concertación y permitir que **"EL PATROCINADOR"** asista a **"EL INSTITUTO"** a responder a cualquier solicitud.

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

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

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

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

MR6

J

Jel



CNS

TWENTY-FOUR. CORRECTION OF CLINICAL DATA: "THE INSTITUTE" agrees with **"THE SPONSOR"** that in the event of omissions, errors or ambiguities with regard to the clinical information sent, **"THE SPONSOR"** shall send **"THE INVESTIGATOR"** a report of the data that require re-evaluation or correction. **"THE INVESTIGATOR"** shall attend to and respond to this report within the time periods specified by **THE SPONSOR**. **"THE SPONSOR"** may pause or limit site enrollment for unresolved issues related to data entry delays and/or data accuracy, to do so, **"THE SPONSOR"** must notify **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** in advance and in writing.

TWENTY- FIVE. REPORTING ADVERSE EVENTS: "THE INSTITUTE" and **"THE INVESTIGATOR"** must report the events that according to NOM-220-SSA1-2016 Official Mexican NOM, Installation and operation of pharmacovigilance, to the Guides of the International Conference of Harmonization (ICH) and to Good Clinical Practices, as well as according to **"THE PROTOCOL"**, are considered serious or non-serious adverse events, from the beginning and during the performance of the Research Project or Protocol.

These adverse events shall be reported according to the timeframes in **"THE PROTOCOL"**.

"THE INVESTIGATOR" shall report to **"THE SPONSOR"** adverse events as specified in **"THE PROTOCOL"** that are brought to the attention of **"THE INVESTIGATOR"** at any time.

Reporting of safety information to **"THE SPONSOR"** by **"THE INVESTIGATOR"** shall occur based on the timeframes outlined in

VIGÉSIMA CUARTA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: "EL INSTITUTO" conviene con **"EL PATROCINADOR"**, que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, **"EL PATROCINADOR"** enviará a **"EL INVESTIGADOR"** un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. **"EL INVESTIGADOR"** atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por **"EL PATROCINADOR"**. **"EL PATROCINADOR"** puede pausar o limitar el enrolamiento en el sitio por problemas no resueltos relacionados con demoras en el registro de datos y/o precisión de los datos, para ello deberá notificar con anticipación y por escrito a **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"**.

VIGÉSIMA QUINTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS: "EL INSTITUTO" y **"EL INVESTIGADOR"** deberán reportar los eventos que de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a **"EL PROTOCOLO"**, se consideren como eventos adversos serios o no serios, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación.

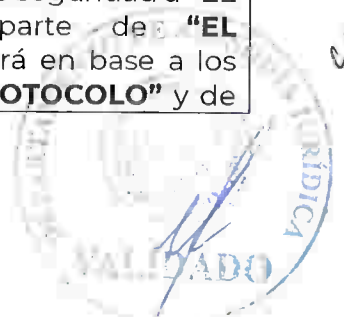
Estos eventos adversos se informarán de acuerdo con los plazos establecidos en **"EL PROTOCOLO"**.

"EL INVESTIGADOR" deberá reportar a **"EL PATROCINADOR"** eventos adversos como se especifica en **"EL PROTOCOLO"** de los cuales **"EL INVESTIGADOR"** tenga conocimiento.

El reporte de información de seguridad a **"EL PATROCINADOR"** por parte de **"EL INVESTIGADOR"** se realizará en base a los plazos descritos en **"EL PROTOCOLO"** y de

17/06
Jalisco

0



"THE PROTOCOL" and in accordance with all applicable laws and regulations.

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

The expenses arising from the medical care that **"THE INSTITUTE"** provides to **"THE PARTICIPATING PERSONS"** due to an adverse drug experience resulting directly from administration of the Study Drug or the control drug, or a properly performed procedure required by the Protocol, will be covered by **"THE SPONSOR"**, who must cover them under Level 7 of the Catalog of Recovery Quotas governing **"THE INSTITUTE"**, regardless of whether they have Medical Insurance, in light that care is being provided directly by **"THE INSTITUTE"**, in the event that they suffer an injury caused by the drugs that have been administered in accordance with **"THE PROTOCOL"**.

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

acuerdo con todas las leyes y regulaciones aplicables.

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

Los gastos que se generen con motivo de la atención médica que **"EL INSTITUTO"** brinde a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del Estudio de una experiencia adversa con un medicamento que resulten directamente de la administración del Medicamento del estudio o del medicamento de control, o de un procedimiento realizado correctamente requerido por el Protocolo, , serán asumidos por **"EL PATROCINADOR"**, quien deberá cubrirlos bajo el Nivel 7 del Catálogo de Cuotas de Recuperación que rige a **"EL INSTITUTO"**, independientemente de si cuenta con un Seguro Médico, pues la atención se está brindando directamente por **"EL INSTITUTO"**, en caso de que sufran una lesión causada por los medicamentos que hayan sido administrados de conformidad con **"EL PROTOCOLO"**.

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

MRG

Jal

X



CWS

"THE PARTICIPATING PERSONS" injuries as specified in this Clause.

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

"THE INSTITUTE" and **"THE INVESTIGATOR"** are acting in the capacity of independent contractors hereunder and not as employees, agents or joint ventures of or with **"THE SPONSOR"**. Neither **"THE INSTITUTE"** nor **"THE INVESTIGATOR"** shall have any authority to represent, bind or act on behalf of **"THE SPONSOR"** or vice versa.

TWENTY- SEVEN. INDEMNIFICATION:

A. "THE SPONSOR" shall indemnify, defend and hold harmless **"THE INSTITUTE"**, its trustees, officers, agents, employees and **"THE INVESTIGATOR"**, (and any named co-investigator) (collectively "Indemnitees") from and against any demands, claims, actions, proceedings, attorney's fees and expert witness fees associated with **"THE SPONSOR"**'s defense of Indemnitees, or costs of judgments which may be made or instituted against any of them by reason of (i) health damage or personal injury

PATROCINADOR" pero únicamente por las lesiones de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** según se especifica en esta Cláusula.

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

"EL INSTITUTO" y el **"EL INVESTIGADOR"** actúan como contratistas independientes y no como empleados, agentes o asociados de o con **"EL PATROCINADOR"**. **"EL INSTITUTO"** ni **"EL INVESTIGADOR"** tendrán algún tipo de autoridad para representar, obligar o actuar a nombre o en representación de **"EL PATROCINADOR"** o viceversa.

VIGÉSIMA SÉPTIMA. INDEMNIZACIÓN:

A. "EL PATROCINADOR" deberá indemnizar, defender y eximir de responsabilidad a **"EL INSTITUTO"**, sus funcionarios, oficiales, agentes, empleados y a **"EL INVESTIGADOR"**, (y cualquier CO-INVESTIGADOR asignado) (conjuntamente los "Indemnizados") de y contra cualesquiera demandas, quejas, acciones, procedimientos, los gastos de abogados y de testigos expertos que **"EL PATROCINADOR"** pague y se requieran para su defensa o gastos de juicios que se

Handwritten signatures and stamps, including a circular official stamp and the word "CASA" written vertically.

(including death) to any **"PARTICIPANT"** or damage to property or (ii) **"THE SPONSOR"**'s breach of this agreement that:

- i) result directly from the proper administration of the Study Drug or the proper performance of any Study procedure required by **"THE PROTOCOL"**.
- ii) if the damage was caused as a result of diagnostic procedures performed, as indicated in **"THE PROTOCOL"** or,
- iii) if the damage was caused by diagnostic or therapeutic measures required legitimately, as a result of an unexpected adverse effect caused by the study drug; by comparative medication or by the combination of substances

Neither **"THE SPONSOR"** nor **"THE INSTITUTE"** shall be liable for the damages caused to **"THE PARTICIPANTS"** in a non-limiting manner, for the following reasons:

- a) Due to fraud, fault, negligence and/or medical malpractice of **"THE INVESTIGATOR"** with **"THE PARTICIPANTS"** of **"THE PROTOCOL"**.
- b) Due to the improper use of the drug in the research by **"THE INVESTIGATOR"**.
- c) For the use of diagnostic and/or therapeutic measures not expressly

hayan presentado o instituido en contra de cualquiera de ellos por (i) daños a la salud o lesiones personales (incluyendo muerte) a cualquier **"PERSONA PARTICIPANTE"** en el Estudio o propiedad que resulte con daños o (ii) por incumplimiento sustancial por parte de **"EL PATROCINADOR"**:

- i) relacionados directamente con la adecuada administración del Medicamentos del Estudio o de la adecuada ejecución de cualquier procedimiento del Estudio requerido por **"EL PROTOCOLO"**
- ii) si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en **"EL PROTOCOLO"** o,
- iii) si el daño fue causado por medidas terapéuticas o de diagnóstico legítimamente requeridas, como consecuencia de un efecto adverso inesperado, causado por el fármaco en estudio; por medicación comparativa o por la combinación de sustancias

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

- a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de **"EL INVESTIGADOR"** con **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** de **"EL PROTOCOLO"**.
- b) Por el uso indebido del fármaco en la investigación por parte de **"EL INVESTIGADOR"**.
- c) Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no



required in the Protocol by **"THE INVESTIGATOR"**.

- d) For violation of the guidelines of **"THE PROTOCOL PROJECT OR RESEARCH PROTOCOL"** by **"THE INVESTIGATOR"**.

In these cases, **"THE INVESTIGATOR"** will be directly responsible to **"THE INSTITUTE"**, **"THE SPONSOR"**, **"THE PARTICIPANT"** or any **THIRD PARTY**, for which he will be responsible for the damages caused, forcing himself to cover the attorneys' fees ; of medical experts; indemnities; Expenses and others that may be caused in the defense of the actions and/or claims and/or complaints that could be brought against them by any of **"THE PARTICIPANTS"** in **"THE PROTOCOL"**, that **"THE SPONSOR"** or **"THE INSTITUTE"** had to cover as a result of those actions.

B. Notwithstanding the foregoing, neither **"THE INSTITUTE"** nor **"THE SPONSOR"** shall have any indemnification obligation or liability for loss or damage resulting from:

- (i) failure of Indemnitees to adhere to the terms and provisions of this **AGREEMENT**, **"THE PROTOCOL"** or agreed amendments thereto or **"THE SPONSOR"**'s written recommendations and instructions relative to the administration and use of any drug substances involved in the Study, including, but not limited to, the Study Drug, any comparative drug and any placebo; as always as these would be possible, applicable and they don't violate any existing legislation

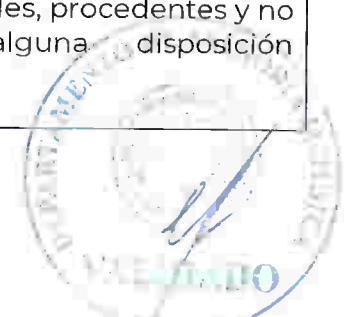
requeridas expresamente en **"EL PROTOCOLO"** por parte de **"EL INVESTIGADOR"**.

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

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

B. No obstante lo señalado en el inciso anterior, ni **"EL INSTITUTO"** ni **"EL PATROCINADOR"** tendrán obligación de indemnización o responsabilidad alguna por pérdidas o daños resultantes de:

- (i) incumplimiento de los Indemnizados para adherirse a los términos y disposiciones del presente **CONVENIO**, **"EL PROTOCOLO"** o modificaciones acordadas de los mismos o las recomendaciones por escrito de **"EL PATROCINADOR"** y las instrucciones relacionadas con la administración y uso de cualquier sustancia médica involucrada con el Estudio, incluyendo pero no limitado al Medicamento del Estudio, cualquier medicamento similar o placebo, siempre que las mismas sean viables, procedentes y no contravengan alguna disposición normativa.



cms

(ii) failure of Indemnitees to comply with all applicable laws and regulations, including the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice: Consolidated Guideline and other generally accepted standards of good clinical practice;

(iii) failure of Indemnitees to render professional service or to conduct the Study in a normal, prudent manner; or

(iv) negligent act or omission or willful misconduct by Indemnitees related to the performance of services under this **AGREEMENT** and **"THE PROTOCOL"**,

C. "THE SPONSOR"'s indemnity obligation is subject to the following requirements:

(i) immediate notification from **"THE INVESTIGATOR"** to **"THE SPONSOR"** whenever Indemnitees have information from which Indemnitees may reasonably conclude an incident of bodily injury or death or damage to property has occurred and the immediate reporting of all pertinent data surrounding such incident;

(ii) compliance by Indemnitees with all of their obligations with regard to adverse event reporting procedures as set forth in **"THE PROTOCOL"** and any appendix or attachment thereto;

(iii) full cooperation and assistance by Indemnitees in the investigation and defense of the claim or action along with the authorization to **"THE**

(ii) incumplimiento de los Indemnizados para cumplir con la legislación y regulación aplicable, incluyendo la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano Buenas Prácticas Clínicas: Lineamientos Consolidados y otras normas generalmente aceptadas para la buena práctica clínica;

(iii) incumplimiento de los Indemnizados para prestar servicios profesionales o para conducir el Estudio, de manera normal y prudente; o

(iv) actos negligentes, omisiones o conductas de mala fe por parte de los Indemnizados, relacionados con la prestación de los servicios de conformidad con el presente **CONVENIO** y **"EL PROTOCOLO"**.

C. La obligación de indemnización por parte de "EL PATROCINADOR" está sujeta a los siguientes requerimientos:

(i) notificación inmediata de **"EL INVESTIGADOR"** a **"EL PATROCINADOR"** cuando los Indemnizados tengan información acerca de posibles lesiones, muerte o daño a su propiedad, a partir de haber estos ocurrido, así como proporcionar todos los datos pertinentes respecto de dicho incidente;

(ii) Cumplimiento por los Indemnizados de todas sus obligaciones con respecto a los procedimientos para reportar eventos adversos, tal como se establece en **"EL PROTOCOLO"** y en cualquier anexo;

(iii) cooperación total y asistencia por parte de los Indemnizados en la investigación y defensa de los reclamos o acciones junto con la autorización a

MRG

Hof



CNS

SPONSOR to carry out the sole management and defense of the claim or action. **"THE INSTITUTE"** retains the right to participate in the defense of any claims using attorneys of its choice, at its own expense; however, if Institution disagrees with **"THE SPONSOR"**'S management of the claim or the terms of a settlement **"THE SPONSOR"** obtains or elects to use its own counsel to control the disposition of the claim, then **"THE INSTITUTE"** will assume its own defense and **"THE SPONSOR"**'S obligation to indemnify Indemnitees as defined in this Agreement shall cease; and

- (iv) Indemnitees shall not compromise or settle the claim or action arising under the performance of the agreement when **"THE SPONSOR"** is providing indemnification without the prior written approval of **"THE SPONSOR"** which shall not be unreasonably withheld. **"THE SPONSOR"** shall not settle any claim or action, which admits the fault of **"THE INSTITUTE"** without **"THE INSTITUTE"**'s prior written consent which shall not be unreasonably withheld.

D. **"THE SPONSOR"** has hired insurance coverage that is in force at the date of execution of the present **AGREEMENT**.

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

"EL PATROCINADOR" para llevar a cabo la gestión única y la defensa de la reclamación o acción. **"EL INSTITUTO"** conservará el derecho a participar en la defensa de cualquier reclamación/demanda utilizando abogados de su elección, cubriendo este los costos de los mismos; sin embargo, si **"EL INSTITUTO"** no estuviere de acuerdo con el manejo de la reclamación/demanda o con el acuerdo que obtenga **"EL PATROCINADOR"**, y decidiera utilizar a sus propios abogados para controlar la reclamación/demanda, **"EL INSTITUTO"** asumirá su propia defensa y la obligación de indemnización que tuviere **"EL PATROCINADOR"**, como se define en el presente Contrato desaparecerá, y

- (iv) los Indemnizados no deberán comprometer o interponer una reclamación o acción sin la aprobación previa de **"EL PATROCINADOR"**. **"EL PATROCINADOR"** no resolverá ninguna reclamación/demanda, en la cual se admita una falta de **"EL INSTITUTO"** sin el previo consentimiento por escrito de este último mismo que no será retenido sin causa justificada.

D. **"EL PATROCINADOR"** tiene contratada una cobertura de seguros que se encuentra vigente a la fecha de celebración del presente **CONVENIO**.

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

1786
Jor
VALIDADO
CNAS

participating investigators and a summary of the RESEARCH PROJECT or Protocol. This record will not include details related to methodology or results of **"THE PROTOCOL"**.

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

THIRTY. PROHIBITION TO TRANSFER RIGHTS OF THE COLLABORATION AGREEMENT: None of **"THE PARTIES"** may transfer this Collaboration Agreement, their rights or obligations, in part or in full, except in the event that it has obtained prior written consent from the other Parties.

"THE SPONSOR" reserves the right to assign to its Affiliates or to procure that they exercise some or all of the rights and

"EL PROTOCOLO", los datos de los investigadores participantes y un resumen del proyecto o protocolo de investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de **"EL PROTOCOLO"**.

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

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

"EL PATROCINADOR" se reserva el derecho de ceder a sus Afiliadas o procurar que éstas ejecuten algunos o todos los derechos y

MRG

Jarl



CNS

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

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

- a) There is any risk or serious harm to the health of the **"THE PARTICIPATING PERSONS"** in whom the Research is carried out.
- b) **"THE INVESTIGATOR"** determines for it is necessary for **"THE PARTICIPATING PERSONS"** health
- c) Fortuitous events or force majeure preventing the performance of this Agreement in its obligations, for which purpose the provisions of Clause Thirty-three shall apply.

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

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

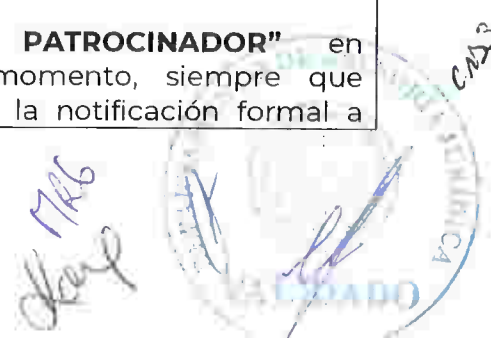
obligaciones derivados de este Convenio, incluyendo el pago o cobro de los importes que puedan devengarse en virtud del mismo, previa notificación a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y formalización del Convenio Modificatorio que corresponda donde se establecerá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

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

- a) Cuando se presente algún riesgo o daño grave a la salud de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en quienes se realice la investigación.
- b) **"EL INVESTIGADOR"** determina que es necesario para **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**
- c) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio en las obligaciones a su cargo, para lo cual se estará a lo señalado en la cláusula Trigésima Tercera.

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

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



early termination of **"THE PROTOCOL"**, if it has requested authorization for from that authority.

- c) That **"THE PARTIES"** agree in writing.
- d) That the term comes to an end if **"THE PARTIES"** do not renew this Agreement in writing before its expiration.
- e) In the event of a fortuitous event or force majeure that prevents the development of the object of this Agreement for a period greater than 6 (six) months, for which, **"THE PARTIES"** may stipulate if the validity is extended as appropriate, once that by fortuitous event or force majeure has concluded provided the party provides notice in writing to the other parties as soon as possible.
- f) Because the object of the **AGREEMENT** has been fulfilled prior to the expiration of this instrument.
- g) Because the budget has been exercised for the purposes of the object of this Agreement prior to the expiration of this instrument.
- h) In the event that any of **"THE PARTIES"** fails to comply with any of the obligations arising from this Agreement or the applicable legal regulations, the Party that has complied shall notify the non-compliant party in writing, so that it repairs its omission within a period not exceeding 30 (thirty) business days, from having been notified,

COFEPRIS donde se expongan los motivos de terminación anticipada de **"EL PROTOCOLO"**, si para su desarrollo haya requerido autorización por parte de esa autoridad.

- c) Que **"LAS PARTES"** lo acuerden por escrito.
- d) Que el plazo llegue a su término y **"LAS PARTES"** no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento.
- e) Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a 6 (seis) meses, para lo cual, **"LAS PARTES"** podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido, siempre que la parte notifique por escrito a las otras partes lo antes posible
- f) Por haberse cumplido el objeto del **CONVENIO** con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.
- g) Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.
- h) En el supuesto de que alguna de **"LAS PARTES"** incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio de Concertación o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a 30 (treinta) días hábiles, a partir de haber

MR6
Jarl



indicating the facts and considerations that explain the alleged omission and the actions that will be applied to correct said noncompliance.

- i) If the party that breached does not clarify, rectify or repair its omissions in the indicated period, then the other party may terminate this AGREEMENT without the need for a judicial declaration and by simple written notification.

In any of the above cases, **"THE SPONSOR"** agrees to reimburse the total sums payable to **"THE INSTITUTE"** in accordance with this agreement and to cover the contribution generated by the work actually carried out in accordance with **"THE PROTOCOL"** up to the date of written notice of termination.

Likewise, **"THE SPONSOR"** undertakes to reimburse **"THE INSTITUTE"** for the expenses generated, which cannot be canceled, provide they are reasonable, verifiable and in accordance with terms of this Agreement and **Annex C**.

A. Without cause by giving thirty (30) calendar days written notice to the other party, to the effective date of termination. However, if the Study is a survival study **"THE INSTITUTION"** and **"THE SPONSOR"** may terminate this **AGREEMENT** only as it applies to the requirement to enroll new **"PARTICIPATING PERSONS"**.

In the event a thirty (30) day notice period is determined by **"THE INSTITUTE"** or **"THE SPONSOR"** to be insufficient notice based upon evaluation of risks to enrolled research

sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

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

En cualquiera de los supuestos anteriores, **"EL PATROCINADOR"** se obliga a cubrir las aportaciones efectuadas por **"EL INSTITUTO"** de conformidad con este convenio, y a cubrir las aportaciones generadas por el trabajo efectivamente realizado de acuerdo con **"EL PROTOCOLO"** hasta la fecha de notificación por escrito de la terminación.

Asimismo, **"EL PATROCINADOR"** se compromete a reembolsar a **"EL INSTITUTO"** los gastos generados no cancelables, siempre que sean éstos razonables, sean comprobables y de acuerdo con los términos del el **Anexo C**.

A. Sin causa previa, por escrito notificando con treinta (30) días naturales de anticipación a la fecha efectiva de terminación. Sin embargo, si el Estudio es un Estudio de Supervivencia, entonces **"EL INSTITUTO"** y **"EL PATROCINADOR"** podrán terminar el presente **CONVENIO** únicamente en cuanto a la obligación de inscribir nuevas **"PERSONAS PARTICIPANTES"**.

En el caso de que **"EL INSTITUTO"** o **"EL PATROCINADOR"** determinen que treinta (30) días naturales sean insuficientes basándose en la evaluación de los riesgos

Handwritten signatures and stamps are visible at the bottom right of the page, including a circular stamp with the text "INSTITUTO" and "CONVENIO".

subject(s) receiving the Study Drug, **"THE PARTIES"** will cooperate to safely withdraw **"PARTICIANTS"** from drug treatment over a mutually agreeable period of time but in no event shall **"THE SPONSOR'S"** obligation to supply Study Drug hereunder extend beyond a reasonable period determined upon by **"THE SPONSOR"** For this, we will need to have under consideration the health risks of the subjects.

Notwithstanding the foregoing, in the event **"THE PARTIES"** believes that immediate termination is necessary due to its evaluation of risks to enrolled research subject(s), **"THE SPONSOR"** or **"THE INSTITUTE"** may terminate this **AGREEMENT** immediately without the need for a 30-day notice period.

B. Upon written notice to the other party if the other party breaches any of its material obligations under this **AGREEMENT** and such breach, if capable of being cured, is not cured within thirty (30) days of written notice of such breach.

C. In the event of any termination, rescission or expiration of this **AGREEMENT**:

(i) At the time when a termination notice of this **AGREEMENT** is delivered or received, **"THE INVESTIGATOR"** shall stop enrolling patients in the Study and shall in accordance with **"THE SPONSOR"**'s instructions cease conducting the Study;

(ii) **"THE INVESTIGATOR"** shall return to **"THE SPONSOR"** all unused **"THE SPONSOR"** provided materials, including

para **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en el Estudio, que estuvieren recibiendo el Medicamento del Estudio, **"LAS PARTES"** cooperarán para retirar de manera segura a **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** del tratamiento, por un periodo de tiempo acordado mutuamente, pero en ningún caso persistirá la obligación de **"EL PATROCINADOR"** de suministrar el Medicamento del Estudio, más allá del tiempo razonable determinado por el propio **"PATROCINADOR"** y para tal efecto debe considerarse los riesgos a la salud de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"**.

No obstante lo anterior, en el caso de que **"LAS PARTES"** consideren que la terminación inmediata sea necesaria debido a la evaluación de los riesgos para **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en el Estudio, **"EL PATROCINADOR"** o **"EL INSTITUTO"** pueden dar por terminado inmediatamente este **CONVENIO**, sin tener que esperar al plazo de 30 días referido anteriormente.

B. Mediante la notificación por escrito a la otra parte, en caso de incumplimiento de cualquiera de sus obligaciones sustanciales conforme al presente **CONVENIO** y en caso de que dicho incumplimiento no sea remediado durante el periodo de (30) días naturales siguientes a dicha notificación escrita cuando esto sea posible.

C. En caso de terminación, rescisión o expiración del presente **CONVENIO**:

(i) al momento en que se entregue o reciba una notificación de terminación del presente **CONVENIO**, **"EL INVESTIGADOR"** deberá dejar de reclutar **"PERSONAS PARTICIPANTES"** para el Estudio y de conformidad con las instrucciones de **"EL PATROCINADOR"**, deberá cesar en la conducción del Estudio;

(ii) **"EL INVESTIGADOR"** deberá restituir a **"EL PATROCINADOR"** todo el material no



but not limited to, Study Drug and equipment (unless written authorization to retain or destroy them is given by **"THE SPONSOR"** in which case **"THE INVESTIGATOR"** shall comply with the applicable provisions of Clause 16 hereof);

(iii) except in the event of termination because of a material breach by **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**, that is substantiated with proper documentation and unless otherwise specified in writing between **"THE PARTIES"**, the total sums payable by **"THE SPONSOR"** pursuant to this **AGREEMENT** shall be pro-rated for actual work performed in accordance with **"THE PROTOCOL"** to date of notice of termination including **"THE PROTOCOL"** required non-cancelable commitments marked as such in the budget for the Study with any unexpended portion of funds previously provided by **"THE SPONSOR"** under the terms of this **AGREEMENT** being refunded to **"THE SPONSOR"**;

(iv) in the event of termination as a result of a material breach by **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**, **"THE PARTIES"** agree to make a good faith effort to reach agreement to compensate **"THE INSTITUTION"** for actual work performed in accordance with **"THE PROTOCOL"** through the date of actual termination,

(v) **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** shall return to **"THE SPONSOR"** all Sponsor Confidential Information owned or controlled by **"THE SPONSOR"** and in the possession of **"THE INSTITUTE"** or **"THE INVESTIGATOR"**.

utilizado, incluido, pero no limitándose al Medicamento del Estudio y el equipo (a menos que se cuente con autorización por escrito por parte de **"EL PATROCINADOR"**, para conservar o destruir dichos materiales, en cuyo caso **"EL INVESTIGADOR"** deberá cumplir con las disposiciones aplicables establecidas en la Cláusula 16 del presente **CONVENIO**);

(iii) excepto en el caso de terminación anticipada por incumplimiento sustancial por parte de **"EL INSTITUTO"** o de **"EL INVESTIGADOR"**, que sea justificado con la documentación apropiada y a menos que se especifique de otra manera por escrito entre **"LAS PARTES"**, la suma total a ser cubierta por **"EL PATROCINADOR"** conforme a este **CONVENIO**, será prorrateada de acuerdo al trabajo realizado de conformidad con **"EL PROTOCOLO"** a la fecha de la notificación de terminación, incluyendo las obligaciones no cancelables requeridas por **"EL PROTOCOLO"** señaladas como tal en el presupuesto del Estudio y establecidas en los fondos no utilizadas previamente provistos por **"EL PATROCINADOR"** en los términos del presente **CONVENIO**, cantidades que deberán ser reembolsadas a **"EL PATROCINADOR"**;

(iv) En caso de terminación por algún incumplimiento por parte del **"INSTITUTO"** o de **"EL INVESTIGADOR"**, **"LAS PARTES"** acuerdan realizar de buena fe un esfuerzo para alcanzar un acuerdo y compensar al **"INSTITUTO"** por el trabajo realizado de acuerdo al **"EL PROTOCOLO"** y hasta la fecha de terminación.

(v) **"EL INSTITUTO"** y **"EL INVESTIGADOR"** deberán devolver a **"EL PATROCINADOR"** toda la Información Confidencial (tal como se define en la Cláusula 19 del presente **CONVENIO**) y que propiedad de **"EL PATROCINADOR"** o controlada por éste y en posesión de **"EL INSTITUTO"** o de **"EL INVESTIGADOR"**.

Handwritten signature and stamp. The stamp is circular with the text "INSTITUTO VALLADOLID" and "SECRETARIA DE INVESTIGACIONES" around the perimeter. There is also a handwritten "CNS" in the bottom right corner.

D. The termination, rescission or expiration of this **AGREEMENT** shall not relieve either party of its obligation to the other in respect of:

(i) retaining in confidence all Confidential Information (as defined in this AGREEMENT);

(ii) complying with record keeping and reporting obligations (under this AGREEMENT);

(iii) complying with any publication obligations (under this AGREEMENT) and obtaining any written approval and consents for any publicity and promotional purposes (under this AGREEMENT)

(iv) compensation for services performed to date of notice of termination, except as set forth in the precedent Clause (iii) hereof;

(v) complying with obligations relating to the Study Drug and any other "THE SPONSOR" provided material when supplied (under this AGREEMENT); according to the instructions at the time of the termination

(vi) indemnification and insurance obligations (under this AGREEMENT);

(vii) inspection rights (under this AGREEMENT); and

D. La terminación, rescisión o expiración del presente **CONVENIO** no exentará a ninguna de "**LAS PARTES**" de su obligación hacia la otra con respecto a:

(i) mantener la confidencialidad de toda la Información Confidencial (tal como se define en este **CONVENIO**);

(ii) cumplir con el mantenimiento de los registros y la obligación de reporte (tal como se establece en el presente **CONVENIO**)

(iii) cumplir con cualquier obligación de publicación (tal como se establece en el presente **CONVENIO**) y con la obtención de cualquier aprobación y consentimiento por escrito, respecto de cualquier publicidad y propósitos promocionales (de conformidad con lo establecido en el presente **CONVENIO**)

(iv) compensación de los servicios prestados hasta la fecha de notificación de la terminación del **CONVENIO**, excepto por lo establecido en el rubro C inciso (iii) anterior;

(v) cumplir con las obligaciones relacionadas con el Medicamento del Estudio y con cualquier otro material provisto por "**EL PATROCINADOR**" cuando éste haya sido facilitado (de conformidad con el presente **CONVENIO**), de acuerdo al momento en que se dé por concluido.

(vi) obligaciones de indemnización (de conformidad con el presente **CONVENIO**);

(vii) derechos de inspección (de conformidad con el presente **CONVENIO**); y



(viii) obligation to assign Inventions and assist in obtaining patent protection (under this AGREEMENT)

All of which obligations are binding on the appropriate party and shall remain in full force and effect as set forth in this **AGREEMENT**.

E. "THE SPONSOR" reserves the right to limit enrollment by giving written notice, or by giving notice by telephone followed by written notice, to **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"** to cease further enrollment in the Study ("Enrollment Cap"). Upon receipt of such notice, **"THE INVESTIGATOR"** agrees to enroll no further **"PARTICIPATING PERSONS"** in the Study. Unless otherwise specified in writing between **"THE PARTIES"**, in the event of such a notice to cease further enrollment, the total sums payable by **"THE SPONSOR"** pursuant to this AGREEMENT shall be prorated for the number of **"PARTICIPATING PERSONS"** enrolled to the date of such notice including **"THE PROTOCOL"** required non-cancelable commitments marked as such in Annex C, with any funds for PARTICIPANTS beyond the Enrollment Cap previously provided by **"THE SPONSOR"** under the terms of this **AGREEMENT**.

In any of the above cases, **"THE SPONSOR"** is obliged to cover the non-cancelable contributions that are pending, or work performed up to the date of notice, according to the budget

(viii) obligación para ceder invenciones y cooperar en la obtención de protección a través de patentes (de conformidad con el presente **CONVENIO**).

Todas estas obligaciones serán exigibles a la parte que corresponda y permanecerán en vigor y efecto tal como se establece en este **CONVENIO** y en tanto sea posible.

E. "EL PATROCINADOR" se reserva el derecho de limitar el ingreso de **"PERSONAS PARTICIPANTES"** al Estudio, dando notificación por escrito o por teléfono seguida de una notificación por escrito, a **"EL INSTITUTO"** y a **"EL INVESTIGADOR"**, para detener la inscripción de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** en el Estudio ("Límite de Reclutamiento"). **"EL INVESTIGADOR"**, al recibir dicha notificación, acuerda no ingresar más **"PERSONAS PARTICIPANTES"** al Estudio. A menos que se especifique de otra manera por escrito entre **"LAS PARTES"**, en caso de recibir dicha notificación para detener el ingreso de **"PERSONAS PARTICIPANTES"**, la totalidad de las cantidades a ser pagadas por **"EL PATROCINADOR"** conforme al presente **CONVENIO**, deberán ser prorrateadas por el número de **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** dentro del Estudio a la fecha de dicha notificación, incluyendo las obligaciones no cancelables requeridas por **"EL PROTOCOLO"** y señaladas como tales en el presupuesto del Estudio, con los fondos para **"LAS PERSONAS PARTICIPANTES"** contempladas hasta el Límite de Reclutamiento previamente proporcionado por **"EL PATROCINADOR"** de conformidad con el presente **CONVENIO**.

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

Handwritten signatures and a circular official stamp are visible at the bottom right of the page.

Likewise, **"THE SPONSOR"** undertakes to reimburse **"THE INSTITUTE"** for non-recoverable expenses marked as such in the budget, that is, those expenses for the purchase of goods, personnel hiring, incurred for the execution of **"THE PROTOCOL,"** etc., provided they are reasonable, verifiable and directly related to this agreement.

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

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

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

"THE INSTITUTE" and **"THE INVESTIGATOR"** state that they will not offer or pay, or authorize an offer or payment of money or any other valuable item to any

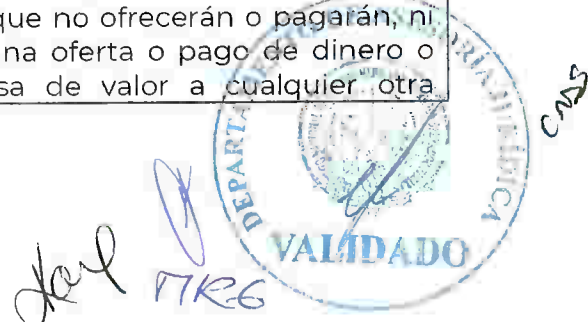
Asimismo, **"EL PATROCINADOR"** se compromete a reembolsar a **"EL INSTITUTO"** los gastos no recuperables, es decir, aquellas erogaciones por compra de bienes, contratación de personal, en que se haya incurrido para la ejecución de **"EL PROTOCOLO,"** etc., siempre que éstos sean razonables, sean comprobables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

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

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

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

"EL INSTITUTO" y **"EL INVESTIGADOR"** manifiestan que no ofrecerán o pagarán, ni autorizarán una oferta o pago de dinero o cualquier cosa de valor a cualquier otra



public or private entity, with the knowledge or intention of wrongfully influencing an official act or decision to assists "THE SPONSOR", or "THE INSTITUTE" or any Investigator in obtaining an undue advantage, retaining business inappropriately or directing business to any person or public or private entity related to its purpose.	entidad pública o privada, con el conocimiento o la intención de influir indebidamente en un acto o decisión oficial que ayude a "EL PATROCINADOR" o "EL INSTITUTO" o cualquier Investigador en la obtención de una ventaja indebida, retención inapropiada de negocios o dirección de negocios a cualquier persona o entidad pública o privada relacionadas con su objeto.
THIRTY-FIVE. ANNEXES: The following annexes are part of this Collaboration Agreement: Annex A: Favorable opinion from the COFEPRIS through its Health Authorization Committee; Annex B: Protocol; Annex C: Use of RESOURCES; Annex D: Authorization from the Relevant Committees; Annex E: Informed Consent Form	TRIGÉSIMA QUINTA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los siguientes anexos: Anexo A: Dictamen favorable por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios a través de su Comisión de Autorización Sanitaria; Anexo B: Protocolo; Anexo C: Uso de los recursos; Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes; Anexo E: Consentimiento Informado
THIRTY-SIX. ADDRESSES: MODIFICATIONS TO THE AGREEMENT: "THE PARTIES" agree that any modification to this Agreement shall be made in writing, prior agreement of the parties, and shall be effective as of the date of signature, and shall become part of this agreement.	TRIGÉSIMA SEXTA. MODIFICACIONES AL CONTRATO. "LAS PARTES", acuerdan que cualquier modificación al presente Convenio de Concertación, deberá hacerse por escrito, previo acuerdo de las partes y surtirá efectos a partir de su fecha de firma, y formará parte del presente convenio.
THIRTY-SEVEN. ADDRESSES: All notices and disclosures that "THE PARTIES" must send one another in relation to this Collaboration Agreement shall be made in writing and sent by certified mail with acknowledgment of receipt or via any other means that will ensure that the addressee receives such notifications. For the above-mentioned purposes, "THE PARTIES" indicate the following addresses:	TRIGÉSIMA SÉPTIMA. DOMICILIOS: Todos los avisos y notificaciones que "LAS PARTES" deben darse en relación con el presente Convenio de Concertación, se harán por escrito y se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, "LAS PARTES" señalan como sus domicilios los siguientes:

1746
Jap
CNS



The Sponsor:	Avenida San Jerónimo No. 369, Col. La Otra Banda, C.P. 01090 Ciudad de México ("The Sponsor")	El Patrocinador:	Avenida San Jerónimo No. 369, Col. La Otra Banda, C.P. 01090 Ciudad de México ("Patrocinador")
The Institute:	Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, México City.	El Instituto:	Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.
The Investigator:	Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, P.C. 14080, Mexico City.	El Investigador:	Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

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

For **"THE INSTITUTE"** and **"THE INVESTIGATOR"**, conflict of interests is understood as the possible impact on the impartial execution and objective of the functions of the Public Servants, in this case, the execution of **"THE PROTOCOL"** due to personal, family or business interests.

In accordance with what is stipulated in Article 37 of the General Administrative Responsibilities Act, **"THE INVESTIGATOR"** and the sub-investigators, being part of **"THE INSTITUTE"** and conducting scientific research, based on this Collaboration Agreement conduct activities linked to **"THE SPONSOR"** for the execution of **"THE PROTOCOL"** and therefore shall receive the benefits planned by the Guidelines for the Administration of Resources of Third Parties to Finance Research Project Research Projects of the Instituto Nacional de Ciencias

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

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

Conforme a lo previsto en el artículo 37 de la Ley General de Responsabilidades Administrativas, **"EL INVESTIGADOR PRINCIPAL"** y los investigadores colaboradores, al formar parte de **"EL INSTITUTO"** y desarrollar de investigación científica, con base en el presente convenio realizan actividades de vinculación con **"EL PATROCINADOR"** para el desarrollo de **"EL PROTOCOLO"** y por ende, podrán recibir los beneficios que prevén los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de

NR-6

Jor



CNS

Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, always abiding by the regulatory provisions governing **"THE INSTITUTE"** and without these benefits being considered as such for the effects of Article 52 of the cited Law.

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

Having read this document and having been informed of its scope and contents, **"THE PARTIES"** involved herein sign and ratify it in three original copies in Mexico City on February 28, 2025.

Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, siempre ajustándose a las disposiciones normativas que rigen a **"EL INSTITUTO"** y sin que dichos beneficios se consideren como tales para efectos de lo contenido en el artículo 52 de la citada Ley.

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

Leído que fue el presente instrumento y enteradas **"LAS PARTES"** que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México el día 28 de febrero del 2025.

POR EL PATROCINADOR / BY THE SPONSOR

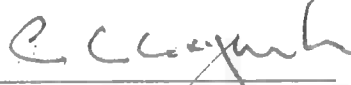
C. MIRIAM MICHELLE ARGÜELLES GONZÁLEZ
REPRESENTANTE LEGAL / LEGAL REPRESENTATIVE

POR EL INSTITUTO / BY THE INSTITUTE

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO
DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR



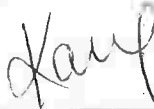
ASISTE / ASSISTED BY



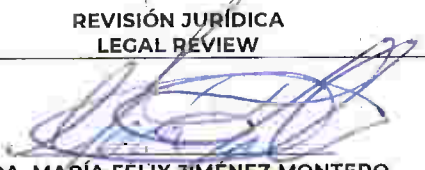
DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS,
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH DIRECTOR/ EL INVESTIGADOR/
INVESTIGATOR



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



DRA. KARINA SANTANA DE ANDA
INVESTIGADORA PRINCIPAL ADSCRITA A LA UNIDAD DE INMUNOLOGÍA Y
REUMATOLOGIA / RESEARCHER IN IMMUNOLOGY AND REUMATHOLOGY
UNIT

REVISIÓN JURÍDICA LEGAL REVIEW

LCDA. MARÍA FELIX JIMÉNEZ MONTERO ENCARGADA DE LA ATENCIÓN Y DESPACHO DE LOS ASUNTOS DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA

THE SIGNATURES CONTAINED HEREIN, APPLY TO THE COLLABORATION AGREEMENT TO IMPLEMENT A PROJECT, OR PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH AGREED UPON BETWEEN MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V., INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN AND DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS./ LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE, MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán Aguilar MK-6194-006-0713 v3



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





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

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



MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA S. de R.L.
de C.V.
Calle: Carretera México Querétaro
Ext: KM 34.5, Int: Nave 6 Interior 1A
Col: Rancho San Isidro
C.P. 54740
Mpio. Cuautitlán Izcalli, E.F. México

243300912XB0138 / 2025

No. Autorización Inicial: 243300410A0007
Ciudad de México, a 06 enero 2025

UUID del documento: 3a1cbba6-02ba-9a8c-717b-9411a1e3cd5a
Código de visualización: 741419

Con fundamento en los artículos 4 párrafo cuatro, 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, XXV 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, 13 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, 262, 315, 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, 98, 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, 39, 81, 88 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 I inciso b), k) y s), VII y XIII, 4 fracción II inciso c, 11 fracciones VI y XI, 14 fracción I 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 inscritos 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 243300912XB0138 de fecha 29/mayo/2024 y al 243300912XB0138 de fecha 08/octubre/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

Título	Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico
Número de protocolo	MK-6194-006
Acrónimo	N/A
Patrocinador	Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. designada por Merck Sharp & Dohme LLC
Número de autorización inicial	243300410A0007

Centros de Investigación Autorizados

Centro de investigación	Investigador principal
Clínstile, S.A. de C.V.	Juan Manuel Martínez Noriega
Centro Multidisciplinario para el Desarrollo Especializado de la Investigación Clínica en Yucatán, S.C.P.	Gabriel José Horta Baas
Centro Potosino de Investigación Médica SC	Jair Arturo Ávila Sánchez
Clínica de Investigación en Reumatología y Obesidad Sociedad Civil	Sergio Duran Barragán
Centro Integral en Reumatología S.A. de C.V.	Hilario Ernesto Ávila Armengol
Centro Peninsular de Investigación Clínica S.C.P.	Francisco Ávila Zapata



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA S. de R.L.
de C.V.
Calle: Carretera México Querétaro
Ext: KM 34.5, Int: Nave 6 Interior 1A
Col: Rancho San Isidro
C.P. 54740
Mpio. Cuautitlán Izcalli, E.F. México

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



243300912XB0138 / 2025

No. Autorización Inicial: 243300410A0007
Ciudad de México, a 06 enero 2025

Centros de Investigación Autorizados	
Centro de investigación	Investigador principal
Grupo Clínico CATEI Sociedad Civil	Jorge Ernesto García Alvarado
RM Pharma Specialists S.A. de C.V.	Jaime Reyes Gonzaga
ICARO Investigaciones en Medicina S.A de C.V.	Jorge Gaspar Ramos Estrada
CIMOVA (Consultorio Anexo)	Jorge Luis Alberto Morales Torres

No. Centros de Investigación 1

Centro de Investigación I			
Investigador Principal		Karina Santana de Anda	
Denominación del Centro de Investigación		Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	
Tipo y nombre de vialidad		Avenida Vasco de Quiroga	
Número Exterior.	Número Interior	Colonia	Código Postal
15	N/A	Belisario Domínguez Sección XVI	14080
Alcaldía o Municipio	Tlalpan	Entidad Federativa	Ciudad de México

Centro de atención de urgencias I			
Denominación del centro de atención de urgencias		Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	
Tipo y nombre de vialidad		Avenida Vasco de Quiroga	
Número Exterior.	Número Interior	Colonia	Código Postal
15	N/A	Belisario Domínguez Sección XVI	14080
Alcaldía o Municipio	Tlalpan	Entidad Federativa	Ciudad de México

Comité de ética en Investigación I			
Denominación del comité de ética en investigación		Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	
Tipo y nombre de vialidad		Avenida Vasco de Quiroga	
Número Exterior.	Número Interior	Colonia	Código Postal
15	N/A	Belisario Domínguez Sección XVI	14080
Alcaldía o Municipio	Tlalpan	Entidad Federativa	Ciudad de México
Dictamen avalado por		Sergio César Hernández Jiménez Martha Guevara Cruz	
Fecha de dictamen		18/04/2024	



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA S. de R.L.
de C.V.
Calle: Carretera México Querétaro
Ext: KM 34.5, Int: Nave 6 Interior 1A
Col: Rancho San Isidro
C.P. 54740
Mpio. Cuautitlán Izcalli, E.P. México

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



243300912XB0138 / 2025

No. Autorización Inicial: 243300410A0007
Ciudad de México, a 06 enero 2025

Comité de Investigación 1			
Denominación del comité de Investigación		Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	
Tipo y nombre de vialidad		Avenida Vasco de Quiroga	
Número Exterior.	Número Interior	Colonia	Código Postal
15	N/A	Bellsario Domínguez Sección XVI	14080
Alcaldía o Municipio	Tlalpan	Entidad Federativa	Ciudad de México
Dictamen avalado por		Carlos Arturo Hinojosa Becerril	
		Martha Kaufer Horwitz	
Fecha de dictamen		18/04/2024	

Comité de Bioseguridad 1			
Denominación del comité de Bioseguridad		N/A	
Tipo y nombre de vialidad		N/A	
Número Exterior.	Número Interior	Colonia	Código Postal
N/A	N/A	N/A	N/A
Alcaldía o Municipio	N/A	Entidad Federativa	N/A
Dictamen avalado por		N/A	
		N/A	
Fecha de dictamen		N/A	

Documentos aprobados	
Protocolo clínico, versión y fecha	N/A
Manual del Investigador, Versión y Fecha	N/A

Nombre del consentimiento informado, Versión y Fecha	
1. Formato de consentimiento. Fecha de la Versión: 04-Oct-2023. Fecha de la Revisión Local: 25-Ene-2024.	
2. Formato de consentimiento para Muestras de PK/PD/Biomarcadores Opcionales. Fecha de la Versión: 04-Oct-2023. Fecha de la Revisión Local: 01-Dic-2023.	

Acuse de recibo de otros documentos





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



Otros Documentos en Caso de Aplicar		
NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DOCUMENTO
«FIN_DATO»	«FIN_DATO»	«FIN_DATO»

[illegible]

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, Benito Juárez, Ciudad de México, México, C.P. 03810

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



PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

PORTADA

ESTE PROTOCOLO Y TODA LA INFORMACIÓN RELACIONADA CON ESTE TIENEN CARÁCTER CONFIDENCIAL Y SON PROPIEDAD EXCLUSIVA DE MERCK SHARP & DOHME LLC, RAHWAY, NJ, EE. UU. (MSD).

Título del protocolo: Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico

Número de protocolo: 006-01

Número de compuesto: MK-6194

Nombre del Patrocinador: Merck Sharp & Dohme LLC (en adelante denominado el Patrocinador o MSD)

Domicilio legal registrado:

126 East Lincoln Avenue
P.O. Box 2000
Rahway, NJ 07065, USA

Números de identificación del organismo regulatorio:

NCT	Pendiente
CT de la UE	2023-505320-61
EudraCT	No corresponde.
JRCT	Pendiente
OMS	No corresponde.
UTN	U1111-1291-8716
IND	163334

Fecha de aprobación: 3 de octubre de 2023

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

Firma del Patrocinador



Fecha

Nombre en letra de imprenta:

Cargo:

La información de contacto del Patrocinador específica de este protocolo se proporciona en la carpeta de archivos del estudio del investigador (o equivalente).

Firma del investigador

Acepto realizar este estudio clínico de acuerdo con el diseño descrito en este protocolo y respetar todas las disposiciones de este protocolo.

Nombre en letra de imprenta:

Fecha

Cargo:

HISTORIAL DEL DOCUMENTO

Documento	Fecha de publicación	Justificación general
Enmienda 01	3 de octubre de 2023	Esta enmienda se realizó para cumplir con una solicitud de la autoridad sanitaria.
Protocolo original	21-AGO-2023	No corresponde.

RESUMEN DE CAMBIOS DE LA ENMIENDA AL PROTOCOLO

Enmienda: 01

Justificación general de la enmienda:

Esta enmienda se realizó para cumplir con una solicitud de la autoridad sanitaria.

Tabla de resumen de cambios:

Número y nombre de la sección	Descripción del cambio	Justificación breve
Motivo principal de la enmienda Sección 5.2, Criterios de exclusión	Se agregó al estudio el criterio de exclusión no. 26 sobre el QTc.	Solicitud de la autoridad sanitaria de excluir a los participantes con antecedentes de factores de riesgo relacionados con la prolongación del intervalo QT

Cambios adicionales		
Número y nombre de la sección	Descripción del cambio	Justificación breve
Sección 1.3.1, Cronograma de actividades del estudio principal: de la semana 0 a la semana 52	Se agregó el ECG de 12 derivaciones en la visita de la semana 28.	Consulte la justificación para la Sección 5.2.
Sección 1.3.2, Cronograma de actividades del estudio principal: de la semana 0 a la semana 52 (continuación)	Se agregó el ECG de 12 derivaciones en las visitas de la semana 52 y de discontinuación.	Consulte la justificación para la Sección 5.2.
Sección 1.3.3, Cronograma de actividades para la extensión a largo plazo: de la semana 52 a la semana 106	Se eliminó la prueba de Coomb directa de la visita de la semana 56.	Se corrigió una inconsistencia del protocolo.
Sección 3, Hipótesis, objetivos y criterios de valoración	Se eliminó la frase "especifica en participantes con SLE" de la descripción del objetivo terciario sobre el EQ-5D-5L.	El EQ-5D-5L es un cuestionario genérico.

PRODUCTO: MR-6194
PROTOCOLO/REMIENDA NO.: 006-01

5

Número y nombre de la sección	Descripción del cambio	Justificación Breve
Sección 5.1. Criterios de inclusión	Se actualizó la parte 2 del criterio no. 7. Los OCS están permitidos si no tuvieron un incremento >5 mg/día de prednisona en las 4 semanas previas a la aleatorización.	Se corrigió una inconsistencia del protocolo.
Sección 5.2. Criterios de exclusión	Se actualizó la lista de medicamentos prohibidos del criterio no. 20 en la... que se excluyen los medicamentos con riesgo alto de prolongación del intervalo QT.	Solicitud de la autoridad sanitaria de excluir los medicamentos que prolongan el intervalo QT/QTc.
Sección 5.2. Criterios de exclusión	Se actualizó la lista de medicamentos prohibidos del criterio no. 20 para incluir los medicamentos chinos tradicionales y los suplementos herbales utilizados para tratar el SLE.	Se aclaró la exclusión de estos suplementos y medicamentos para mayor exhaustividad.
Sección 6.5.1. Corticosteroides orales	Los OCS están permitidos si no tuvieron un incremento >5 mg/día de prednisona en las 4 semanas previas a la aleatorización.	Consulte la justificación para la Sección 5.1.
Sección 6.5.1. Corticosteroides orales	Se agregó la semana 40 a la descripción del período de disminución gradual de los OCS.	Se corrigió una inconsistencia dentro de la descripción de la Sección "De la semana 28 a la semana 44 (período de disminución gradual de los OCS)".
Sección 6.5.2. Medicamentos de rescate y tratamiento sintomático	Se actualizó la sección para describir el tratamiento sintomático para las reacciones en el lugar de la inyección y las manifestaciones graves del SLE.	Solicitud de la autoridad sanitaria de minimizar las posibles reacciones en el lugar de la inyección y brindar una guía en caso de que empeore el SLE.

MR-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMFE-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: MR-6194
PROTOCOLO/REMIENDA NO.: 006-01

Número y nombre de la sección	Descripción del cambio	Justificación Breve
Sección 6.6.3. Tratamiento de la eosinofilia	Se agregó texto para aclarar que se permite la obtención de muestras realizada por los cuidadores domiciliarios.	Aclaración para brindar flexibilidad a los participantes.
Sección 7.1. Descontinuación de la intervención del estudio	Se agregó un criterio de descontinuación relativo al intervalo QTc.	Solicitud de la autoridad sanitaria de incluir un criterio de descontinuación relativo al intervalo QTc
Sección 7.1. Descontinuación de la intervención del estudio	Se agregó un criterio de descontinuación para el SLE grave.	Solicitud de la autoridad sanitaria de incluir un criterio de descontinuación para las manifestaciones graves del SLE
Sección 8.3.3. Electrocardiogramas	Se actualizó la descripción del ECG.	Consulte la justificación para la Sección 5.2.
Sección 8.10.2. Período de tratamiento del estudio principal	Se agregó texto para aclarar que se permite la obtención de muestras realizada por los cuidadores domiciliarios.	Consulte la justificación para la Sección 6.6.3.
Sección 8.10.4. Visitas de la subpoblación para análisis de PK/PD biomarcadores	Se agregó texto para aclarar que se permite la obtención de muestras realizada por los cuidadores domiciliarios.	Consulte la justificación para la Sección 6.6.3.
Sección 9.5.1. Estimandos	Se actualizó el punto 2 del evento intercurrente no. 2 para que los incrementos de OCS se realicen entre la semana 0 y la semana 8.	Se corrigió una inconsistencia con la descripción de la disminución gradual de los OCS en la Sección 6.5.1.
Sección 9.5.1. Estimandos	Se eliminó el punto 3 del evento intercurrente no. 2.	Consulte la justificación para la Sección 9.5.1.
Sección 9.5.2. Métodos estadísticos para los análisis de la eficacia	Se actualizó la sección de los participantes sin respuesta para que los incrementos de OCS se realicen entre la semana 0 y la semana 8.	Consulte la justificación para la Sección 9.5.1.

MR-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMFE-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



5203

MRC

Número y nombre de la sección	Descripción del cambio	Justificación breve
Sección 9.5.2. Métodos estadísticos para los análisis de la eficacia	Se eliminó la sección de los participantes sin respuesta sobre los incrementos de OCS entre los periodos de la semana -4 a la aleatorización y de la aleatorización a la semana 8.	Consulte la justificación para la Sección 9.5.1.
Sección 10.2. Apéndice 2. Pruebas clínicas de laboratorio	La prueba de Coomb directa se podría realizar en forma local y no se obtendrán muestras de la TSH en este estudio.	Brindar mayor flexibilidad para el procesamiento de las muestras
Sección 10.12. Apéndice 12. Medicamentos prohibidos relacionados con un riesgo alto de prolongación del intervalo QT	Se agregó un apéndice nuevo.	Consulte la justificación para la Sección 5.2.
En todo el documento	Se realizaron cambios administrativos, de formato, gramaticales y/o tipográficos menores en todo el documento.	Garantizar la claridad y la interpretación adecuada del propósito del protocolo

TABLA DE CONTENIDO

HISTORIAL DEL DOCUMENTO.....	3
RESUMEN DE CAMBIOS DE LA ENMIENDA AL PROTOCOLO.....	4
1 RESUMEN DEL PROTOCOLO.....	16
1.1 Sinopsis.....	16
1.2 Esquema.....	20
1.3 Cronograma de actividades.....	22
1.3.1 Cronograma de actividades del estudio principal: de la semana 0 a la semana 52.....	22
1.3.2 Cronograma de actividades del estudio principal: de la semana 0 a la semana 52 (continuación).....	30
1.3.3 Cronograma de actividades para la extensión a largo plazo: de la semana 52 a la semana 106.....	33
1.3.4 Cronograma de actividades para la subpoblación para análisis de PK/PD biomarcadores (solo para centros seleccionados).....	36
2 INTRODUCCIÓN.....	37
2.1 Justificación del estudio.....	37
2.2 Antecedentes.....	38
2.2.1 Antecedentes farmacéuticos y terapéuticos.....	38
2.2.2 Estudios preclínicos y estudios clínicos concluidos.....	38
2.2.3 Estudios clínicos en curso.....	39
2.3 Evaluación de los riesgos/beneficios.....	39
3 HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN.....	40
4 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	44
4.1 Diseño general.....	44
4.2 Justificación científica del diseño del estudio.....	47
4.2.1 Justificación de los criterios de valoración.....	47
4.2.1.1 Criterios de valoración de la eficacia.....	47
4.2.1.2 Criterios de valoración de la seguridad.....	52
4.2.1.3 Criterios de valoración farmacocinéticos.....	52
4.2.1.4 Criterios de valoración farmacodinámicos.....	52
4.2.1.5 Criterios de valoración de la inmunogenicidad.....	52
4.2.1.6 Investigación exploratoria planificada de biomarcadores.....	53
4.2.1.6.1 Análisis genético planificado.....	54
4.2.1.7 Investigación biomédica futura.....	54
4.2.2 Justificación para el uso del placebo.....	55
4.3 Justificación de la dosis.....	55
4.4 Definición de comienzo y final del estudio.....	56




PRODUCTO: MR-6194
PROTOCOLO/RECOMENDACION NO.: 006-01

9

4.4.1	Criterios clínicos para la finalización anticipada del estudio.....	56
5	POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	57
5.1	Criterios de inclusión.....	57
5.2	Criterios de exclusión.....	60
5.3	Consideraciones sobre el estilo de vida.....	66
5.4	Fallas en la etapa de selección.....	66
5.5	Estrategia de reemplazo de participantes.....	66
6	INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO.....	67
6.1	Intervenciones del estudio administradas.....	67
6.1.1	Productos combinados de fármaco-dispositivo/productos farmacéuticos combinados.....	69
6.2	Preparación/manipulación/almacenamiento/contabilización.....	69
6.2.1	Preparación de la dosis.....	69
6.2.2	Manipulación, almacenamiento y contabilización.....	69
6.3	Medidas para minimizar el sesgo: aleatorización y enmascaramiento.....	70
6.3.1	Asignación de la intervención.....	70
6.3.2	Estratificación.....	71
6.3.3	Enmascaramiento.....	71
6.4	Cumplimiento con la intervención del estudio.....	71
6.5	Tratamiento concomitante.....	72
6.5.1	Corticosteroides orales.....	75
6.5.2	Medicamentos de rescate y tratamiento sintomático.....	78
6.6	Modificación de la dosis.....	79
6.6.1	Manejo de eventos adversos serios de infección.....	79
6.6.2	Manejo de la infección por COVID-19.....	79
6.6.3	Manejo de la eosinofilia.....	79
6.7	Intervención después del final del estudio.....	80
6.8	Divulgación de los insumos clínicos.....	80
6.9	Políticas estándares.....	80
7	DESCONTINUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO Y RETIRO DEL PARTICIPANTE.....	81
7.1	Descontinuación de la intervención del estudio.....	81
7.2	Retiro del participante del estudio.....	82
7.3	Pérdida de contacto durante el seguimiento.....	83
8	EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.....	84
8.1	Procedimientos generales y administrativos.....	84
8.1.1	Consentimiento informado.....	84
8.1.1.1	Consentimiento informado general.....	85

MR-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: MR-6194
PROTOCOLO/RECOMENDACION NO.: 006-01

8.1.1.2	Consentimiento y obtención de muestras para la investigación biomédica futura.....	85
8.1.1.3	Consentimiento para subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores.....	85
8.1.2	Criterios de inclusión/exclusión.....	86
8.1.3	Tarjeta de identificación del participante.....	86
8.1.4	Antecedentes médicos.....	86
8.1.5	Revisión de los medicamentos previos y concomitantes.....	87
8.1.5.1	Medicamentos previos.....	87
8.1.5.2	Medicamentos concomitantes.....	87
8.1.6	Asignación del número de selección.....	87
8.1.7	Asignación del número de aleatorización.....	87
8.1.8	Registro de las visitas en el sistema de IR-T, aleatorización con el sistema de IR-T y entrega de la intervención del estudio.....	88
8.1.9	Administración de la intervención del estudio.....	88
8.1.9.1	Momento de la administración de la dosis.....	88
8.1.9.2	Entrega o devolución de la intervención del estudio.....	89
8.1.9.3	Capacitación o nueva capacitación para el participante sobre la autoadministración de la intervención del estudio.....	89
8.1.9.4	Dosis supervisada.....	89
8.1.9.5	Recordatorio de la administración de la dosis.....	90
8.1.10	Descontinuación y retiro.....	90
8.1.10.1	Retiro de la investigación biomédica futura.....	91
8.1.10.2	Retiro del consentimiento para la obtención de muestras adicionales de la subpoblación para análisis de PK, PD y biomarcadores.....	91
8.1.11	Enmascaramiento/desenmascaramiento de los participantes.....	91
8.1.12	Calibración del equipo.....	92
8.1.13	Subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores.....	93
8.2	Evaluaciones de la eficacia.....	93
8.2.1	PRO.....	93
8.2.1.1	FACT-FATIGUE.....	94
8.2.1.2	LupusQoL.....	94
8.2.1.3	NRS para medir la intensidad del dolor.....	94
8.2.1.4	EQ-5D-5L.....	94
8.2.2	Clínico.....	94
8.3	Evaluaciones de la seguridad.....	95
8.3.1	Exámenes físicos.....	95
8.3.2	Signos vitales.....	96

MR-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



Handwritten signature and the text 'MR6'.

8.3.3	Electrocardiogramas	96
8.3.4	Evaluaciones clínicas de laboratorio de la seguridad	97
8.3.5	Pruebas de embarazo	97
8.3.6	Prueba de TB	97
8.3.7	Radiografía de tórax	98
8.3.8	Pruebas de VHB, VHC y VIH	98
8.3.9	Fotografía	98
8.4	Eventos adversos, eventos adversos serios y otros eventos de seguridad notificables	99
8.4.1	Período y frecuencia para obtener información de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables	99
8.4.2	Método de detección de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables	102
8.4.3	Seguimiento de la información de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables	102
8.4.4	Requisitos de notificación regulatoria de SAE	102
8.4.5	Embarazo y exposición durante la lactancia	103
8.4.6	Eventos relacionados con la enfermedad y/o resultados relacionados con la enfermedad que no califican como AE o SAE	103
8.4.7	Eventos de interés clínico	103
8.4.8	Productos combinados de fármaco-dispositivo/ productos farmacéuticos combinados: reclamos, PQC y mal funcionamiento	104
8.5	Tratamiento de la sobredosis	105
8.6	Farmacocinética	105
8.6.1	Extracción de sangre para análisis del MK-6194 en suero	105
8.7	Farmacodinámica	105
8.7.1	Evaluaciones de inmunogenecidad	105
8.7.2	Inmunofenotipificación	106
8.8	Biomarcadores	106
8.8.1	Obtención de muestras para el análisis genético planificado	106
8.9	Obtención de muestras para investigación biomédica futura	107
8.10	Requisitos de visitas	107
8.10.1	Visitas de selección/ruselección	107
8.10.2	Período de tratamiento del estudio principal	108
8.10.3	Período de extensión a largo plazo	109
8.10.4	Visitas de la subpoblación para análisis de PK/PT/biomarcadores	109
8.10.5	Participantes que descontinúan la intervención del estudio, pero que siguen siendo monitorizados en el estudio	109
8.10.6	Llamadas telefónicas de seguimiento	110
9	CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS CLAVE	111



CMAJ

9.1	Responsabilidad por los análisis/el enmascaramiento interno	111
9.2	Hipótesis/estimación	112
9.3	Criterios de valoración para el análisis	112
9.3.1	Criterios de valoración de la eficacia	113
9.3.2	Criterios de valoración de la seguridad	113
9.4	Poblaciones de análisis	113
9.4.1	Poblaciones de análisis de la eficacia	113
9.4.2	Población de análisis farmacocinético	114
9.4.3	Población de análisis farmacodinámico	114
9.4.4	Población de análisis de la inmunogenecidad	114
9.4.5	Poblaciones de análisis de la seguridad	114
9.5	Métodos estadísticos	114
9.5.1	Estimandos	114
9.5.2	Métodos estadísticos para los análisis de la eficacia	115
9.5.3	Métodos estadísticos para los análisis de la seguridad	118
9.5.3.1	Evaluación general de la seguridad	118
9.6	Análisis interinos	119
9.7	Multiplicidad	119
9.8	Tamaño de la muestra y cálculos de la potencia	120
10	DOCUMENTACIÓN DE RESPALDO Y CONSIDERACIONES OPERATIVAS	121
10.1	Apéndice 1: Consideraciones regulatorias, éticas y de supervisión del estudio	121
10.1.1	Código de conducta para la realización de estudios clínicos de intervención	121
10.1.2	Declaración de intereses económicos	125
10.1.3	Protección de datos	125
10.1.3.1	Confidencialidad de los datos	126
10.1.3.2	Confidencialidad de los registros de los participantes	126
10.1.3.3	Confidencialidad de la información del IRB/IEC	126
10.1.4	Estructura de los comités	127
10.1.4.1	Comité Consultivo Científico (SAC)	127
10.1.4.2	Comité Externo de Monitoreo de Datos	127
10.1.4.3	Grupo de Validación de la Actividad de la Enfermedad	127
10.1.4.4	Comité Ejecutivo de Supervisión	128
10.1.5	Política de publicación	128
10.1.6	Cumplimiento de los requisitos para el registro de los estudios y la publicación de los resultados	128
10.1.7	Cumplimiento con la ley, auditoría y exclusión	129

10.1.8	Garantía de calidad de los datos.....	130
10.1.9	Documentos fuente.....	131
10.1.10	Cierre del estudio y del centro.....	131
10.2	Apéndice 2. Pruebas clínicas de laboratorio.....	132
10.3	Apéndice 3. Eventos adversos: definiciones y procedimientos para su registro, evaluación, seguimiento e informe.....	134
10.3.1	Definiciones de error de medicación, uso indebido y abuso.....	134
10.3.2	Definición de AE.....	134
10.3.3	Definición de SAE.....	135
10.3.4	Otros eventos informados.....	136
10.3.5	Registro de AE y SAE.....	137
10.3.6	Informe de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables al Patrocinador.....	140
10.4	Apéndice 4. Productos combinados de fármaco-dispositivo/productos farmacéuticos combinados: reclamos, reclamos por la calidad del producto/el mal funcionamiento: definiciones, registro y seguimiento.....	141
10.4.1	Definiciones.....	141
10.4.2	Registro, evaluación de la causalidad y seguimiento de los reclamos, los PQC del mal funcionamiento.....	142
10.5	Apéndice 5. Guía sobre métodos anticonceptivos.....	144
10.5.1	Definiciones.....	144
10.5.2	Requisitos de anticoncepción.....	145
10.6	Apéndice 6. Obtención y manejo de muestras para la investigación biomédica futura.....	146
10.7	Apéndice 7. Requisitos específicos de cada país.....	151
10.7.1	Requisitos específicos de Argentina.....	151
10.7.2	Requisitos específicos de China.....	151
10.7.3	Requisitos específicos de Alemania.....	151
10.7.4	Requisitos específicos de Japón.....	152
10.8	Apéndice 8. Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido.....	156
10.9	Apéndice 9. Ejemplos de medicamentos y vacunas utilizados conjuntamente.....	157
10.10	Apéndice 10. Síndrome hipereosinofílico o lesión en los órganos asociada a los eosinófilos.....	160
10.11	Apéndice 11. Corticosteroides orales.....	161
10.12	Apéndice 12. Medicamentos prohibidos relacionados con un riesgo alto de prolongación del intervalo QT.....	162
10.13	Apéndice 13. Abreviaturas.....	163
11	REFERENCIAS.....	169

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Tratamientos de base permitidos.....	58
Tabla 2	Medicamentos prohibidos.....	64
Tabla 3	Intervenciones del estudio.....	68
Tabla 4	Ejemplos de corticosteroides de uso tópico de potencia baja o media a baja.....	74
Tabla 5	Cronograma recomendado de disminución gradual de los OCS.....	77
Tabla 6	Períodos y plazos de notificación de eventos adversos y otros eventos de seguridad notificables.....	100
Tabla 7	Estrategia de análisis para las variables clave de la eficacia.....	118
Tabla 8	Estrategia de análisis para las variables de la seguridad.....	119
Tabla 9	Evaluaciones de laboratorio requeridas por el protocolo.....	132
Tabla 10	Inhibidores de puntos de control inmunitarios utilizados conjuntamente.....	157
Tabla 11	Tratamientos biológicos utilizados conjuntamente.....	157
Tabla 12	Medicamentos inmunosupresores avanzados de molécula pequeña utilizados conjuntamente.....	158
Tabla 13	Afecciones restringidas a órganos (inflamatorias) acompañadas de hipereosinofilia.....	160
Tabla 14	Equivalentes de las dosis de corticosteroides orales.....	161
Tabla 15	Lista de medicamentos con un riesgo alto de prolongación del intervalo QT.....	162



SW

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diseño del estudio principal	20
Figura 2	Diseño de la extensión a largo plazo	21
Figura 3	Disminución gradual de los esteroides del estudio principal	75

1 RESUMEN DEL PROTOCOLO

1.1 Sinopsis

Título del protocolo: Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico

Título abreviado: MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico

Sigla: no corresponde.

Hipótesis, objetivos y criterios de valoración:

En participantes adultos con SLE de moderado a grave:

Objetivo principal	Criterio de valoración principal
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta SRI-4 en la semana 28. H1: al menos 1 de las ramas del MK-6194 es superior a la del placebo en cuanto a la respuesta SRI-4 en la semana 28.	Respuesta SRI-4
Evaluar la seguridad y tolerabilidad del MK-6194	- AE. - AE que ocasionaron la discontinuación de la intervención del estudio.
Objetivos secundarios	Criterios de valoración secundarios
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta BICLA en la semana 28. H2: al menos 1 de las ramas del MK-6194 es superior a la del placebo en cuanto a la respuesta BICLA en la semana 28.	Respuesta BICLA
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta SRI-4 en la semana 52	Respuesta SRI-4
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta BICLA en la semana 52	Respuesta BICLA

cmr

Handwritten signature

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

17

Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con un puntaje de la actividad CLASI ≥ 8 al inicio que logró una respuesta CLASI-50 en las semanas 28 y 52, respectivamente.	Respuesta CLASI, definida como una disminución $\geq 50\%$ en el puntaje de la actividad CLASI con respecto al valor inicial.
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según los cambios con respecto al valor inicial en el recuento de 28 articulaciones en participantes con ≥ 3 articulaciones inflamadas al inicio, participantes con ≥ 3 articulaciones con dolor a la palpación al inicio y ≥ 3 articulaciones con dolor a la palpación e inflamadas al inicio en las semanas 28 y 52, respectivamente.	- Recuento de articulaciones inflamadas - Recuento de articulaciones con dolor a la palpación - Recuento de articulaciones con dolor a la palpación e inflamadas
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según los cambios con respecto al valor inicial en la dosis de corticosteroides en las semanas 28 y 52, respectivamente.	Reducción de la dosis de corticosteroides
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según lo evaluado mediante el uso prolongado de corticosteroides orales en las semanas 28 y 52, respectivamente.	Uso prolongado de corticosteroides
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes que alcanzaron un ILDAS en las semanas 28 y 52, respectivamente.	ILDAS

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

Diseño general:

Fase del estudio	Fase 2
Propósito principal	Tratamiento
Indicación	Lupus eritematoso sistémico
Población	Participantes adultos con SLE de moderado a grave
Tipo de estudio	De intervención
Modelo de intervención	Paralelo.
Tipo de control	Este es un estudio multicéntrico.
Enmascaramiento del estudio	Placabo
Funciones con enmascaramiento	Doble ciego Patrocinador Investigador
Duración estimada del estudio	Participantes o sujetos El Patrocinador estima que el estudio requerirá, aproximadamente, 3,5 años desde el momento en que el primer participante (o su representante legalmente aceptable) otorgue el consentimiento informado documentado hasta el último contacto relacionado con el estudio del último participante. Los participantes formarán parte del estudio durante, aproximadamente, 110 semanas. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

Cantidad de participantes:

Se aleatorizará, aproximadamente, a 270 participantes.

Grupos de intervención y duración:

Nombre de la rama	Nombre de la intervención	Concentraciones de la dosis unitaria	Niveles de dosis	Vía de administración	Régimen/período de tratamiento	Uso
MK-6194 Q2W	MK-6194	3 mg	3 mg	SC	Estudio principal + LTE	Producto de prueba
MK-6194 Q4W	MK-6194	3 mg	3 mg	SC	Estudio principal + LTE	Producto de prueba
MK-6194 Q4W	Placabo	0 mg	0 mg	SC	Estudio principal + LTE	Placabo
Placabo Q2W	Placabo	0 mg	0 mg	SC	Estudio principal solo	Placabo

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



SW

MRC

Handwritten signature and initials.

Nota: todos los participantes recibirán la intervención del estudio Q2W. Para mantener el enmascaramiento de la administración del MK-6194 Q4W, se administrará el placebo Q4W de forma alternada entre las dosis del MK-6194 Q4W. A los participantes aleatorizados a la rama del placebo Q2W, durante el estudio principal se los volverá a aleatorizar a las ramas del MK-6194 Q2W o MK-6194 Q4W durante la LTE del estudio.

Los nombres o alias actuales o anteriores de la intervención del estudio son los siguientes: PT101.

Cantidad total de ramas/grupos de intervención	3
Duración de la participación	Después del periodo de selección de hasta 6 semanas, cada participante recibirá la intervención del estudio, aproximadamente, durante 104 semanas (estudio principal doble ciego de 52 semanas + extensión a largo plazo doble ciego de 52 semanas) seguida de una llamada telefónica de seguimiento de la seguridad, aproximadamente, 28 días después de que se administre la última intervención del estudio.

Comités de gobernanza del estudio:

Comité Ejecutivo de Supervisión	Sí
Comité de Monitoreo de Datos	Sí
Comité de Validación Clínica	No
Grupo de Validación de la Actividad de la Enfermedad	Sí

Las consideraciones de gobernanza del estudio se describen en el Apéndice 1.

El estudio acepta participantes sanos:

No

En el Apéndice 13, se incluye una lista de las abreviaturas.



PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

3 DE OCTUBRE DE 2023

VV-TMIF-19929988

CMS

msf

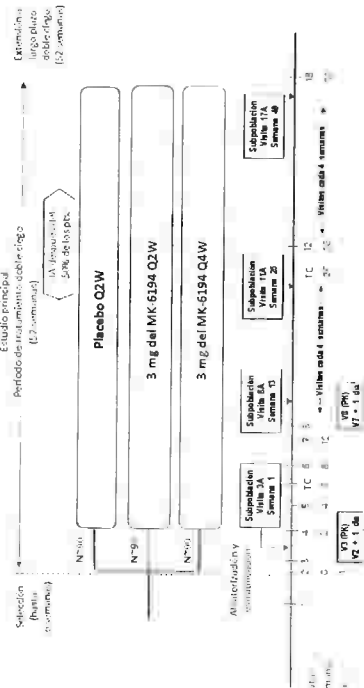
0

Handwritten signature

1.2 Esquema

El diseño del estudio se representa en la Figura 1 y Figura 2.

Figura 1 Diseño del estudio principal



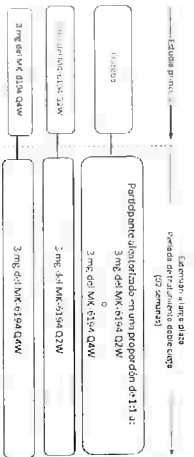
LA = análisis interino; PK = farmacocinética; pls. = participantes; Q2W = cada 2 semanas; Q4W = cada 4 semanas; TC = llamada telefónica; V = visita; W = semana

MS-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMIF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

Figura 2 Diseño de la extensión a largo plazo



Si alguna de las ramas se identifica como subleal en el año o en el análisis de la semana 28, se debe declarar en LITE y el mismo subleal puede continuar, pero no haber un nuevo subleal en la LITE. La rama subleal que no se declara como subleal en los dos de la rama subleal del estudio principal, completan el estudio principal que pueden ser declarados como rama diferente en la LITE.



IA = análisis interno; LTF = extensión a largo plazo; pts. = pacientes; Q2W = cada 2 semanas; Q4W = cada 4 semanas; TC = llamada telefónica

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

22

1.3 Cronograma de actividades

1.3.1 Cronograma de actividades del estudio principal: de la semana 0 a la semana 52

[illegible]

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



[illegible]

MEGLIO CHE IL PROTOCOLLO FINALE.

V.V. TMF.10020088

MICROBIAL PROTOCOL FINAL

V.V. TME 19920088

JOURNAL OF THE ATMOSPHERIC SCIENCES SOCIETY OF AMERICA

17/26

CHAS

for

[illegible][illegible]

525

VV-TMF-19929988

426

98667661-1WI-AA

Prueba del resultado:		Periodo de duramiento de la prueba (en minutos)												Notas	
Número de prueba	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	Alcance	Alcance													
Datos programados	Selección														

[illegible][illegible]

33. ¿deben contar las FICG ligando el orden indicados en los 33 puntos de observación y de los procedimientos para la atención a la comunidad. Es preferible que el mismo calificador realice la evaluación de cada caso participante en todas las visitas.



CMS

Confidential

22

[illegible]

MI-014-000-01 PRETCOLO FINAL

CV:TMF:100209SS

VOLUME 11, NUMBER 1, 2002

2/2

226

1.3.3... Cronograma de actividades para la extensión a largo plazo: de la semana 52 a la semana 106

[illegible]

Período del resultado		Período de tratamiento de emergencia a largo plazo de cinco años										Diseño	PV	Nivel
		BR ^a	V9	S0	21	C4	T6	S4	I0C	TC	dm.			
Número total de visitas			52	54	56	60	64	76	59	102	104	106		
Sumaria			+7 d	+7 d	+7 d	+7 d	+7 d	+7 d	+7 d	+7 d	+7 d			
Máximo reconocimiento			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Lactancia			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
EC-AD-21c			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
mEDN liberado			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
EUAAG-200a			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
ST modificados			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
PDA			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CM-AI			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Exposición de la articulación			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
21U/CACAR D)			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Prevalencia estimada de angustia dental			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Peso			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Algoritmo vitalis (temperatura, FC y PA)			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Examen físico completo			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Examen físico dirigido			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Análisis bioquímicos			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Análisis hematológicos			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Prueba de Coombs directa			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Análisis de orina (con microscopio)			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Revisión de historia en otros			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Prueba de TB			X											
Problemas locales de ambulatorio en arena (solo para POC)			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Exposición de AEG-2E			X	X	X	X	X	X	X	X	X			

Confirmar la misma medicación:	
Se debe medir después de completar los PRG y antes de la siguiente medición de sangría.	
OT o quimioterapia, acoplamiento para los participantes cuyo resultado sea positivo en la selección	
Se debe realizar una vez al día durante 21 días con el mismo medicamento. Si se requiere un cambio de medicamento (por ejemplo, si resultase un antipsicótico), se requiere una prueba de embarazo en sangre. Consulte al Asesorador para conocer las siguientes especificaciones de cada país.	
Se debe completar el estudio por cualquier otro participante de la visita seleccionada según lo indique.	



CM3

[illegible][illegible]

al Los procedimientos para la parte de estigmas a largo plazo de esta visita se encuentran en la Sección 1.3.2

MP-614-007-01 PRESTCCOLO FINAL

1505 30 84511000 300

J. V. TAME-10050082

MS: 214-00-01 PKOTCCLO FINAL

) DE OCTUBRE DE 2023)

W.V.TMF-19920022

V.V.-TM1E.19020088

MF-214-UG-01 PKOTQZCQ

) DE OCTUBRE DE 2023)



0275

Ken

3.3.4. Cronograma de actividades para la subpoblación para análisis de PK/PD biomarcadores (solo para centros seleccionados)

[illegible]

Journal of Management Education 33(1) 1-24

2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 2681, 2682, 2683, 2684, 2685, 2686, 2687, 2688, 26

where f is the function $f(x) = \frac{1}{2}x^2$ and $\mathbf{u}$ is the vector $\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3, u_4, u_5, u_6, u_7, u_8, u_9, u_{10})^T$.

PRODUCTO: MK-6194
 PROTOCOLO/REVISIÓN/ENMIENDA NO.: 006-01

37

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Justificación del estudio

La enfermedad autoinmunitaria en humanos es causada, en parte, por cantidades de Tregs disfuncionales o insuficientes que no tienen la capacidad de limitar correctamente las respuestas inmunitarias y producen inflamación y daño en los órganos [Kojouharova, A. G., *et al.* 2021]. El MK-6194 es una nueva molécula de IL-2 que expande de manera selectiva las Tregs sin activar los equivalentes clonotóxicos de los linfocitos. Este mecanismo ofrece una oportunidad única para volver a equilibrar las respuestas inmunitarias desreguladas en pacientes con un intervalo amplio de la enfermedad autoinmunitaria, incluido el SLE.

El SLE es una enfermedad autoinmunitaria crónica y progresiva con grandes manifestaciones heterogéneas y un amplio grado de variabilidad en la actividad de la enfermedad y en la afectación del sistema de órganos. La edad pico en que empieza a aparecer es entre los 15 y los 44 años. Afecta tanto a adultos como a niños, aunque en mayor proporción a las mujeres que a los hombres, y es más común en personas con ascendencia africana o latinoamericana [Fanourakis, A., *et al.* 2021] [Pera, M., 2002]. La enfermedad puede ser leve y no ser diagnóstica, o puede ser grave y poner en riesgo la vida. Puede afectar cualquier parte del cuerpo y provocar dolor, hinchazón y daño irreversible en los órganos. Se caracteriza por tener brotes, remisión espontánea y recaídas. La fisiopatología del SLE es compleja. Abarca una variedad de factores genéticos y ambientales que pueden ser influenciados por el entorno hormonal, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y una falla en la regulación inmunitaria [Mok, C. C. and Lau, C. S., 2003].

Los tratamientos eficaces para el SLE son difíciles de llevar a cabo debido a la compleja fisiopatología subyacente y a las manifestaciones heterogéneas de la enfermedad. Las terapias incluyen el uso prolongado de corticosteroides y/u otros medicamentos inmunosupresores. Las únicas terapias para el SLE aprobadas por la FDA desde 1955 son los tratamientos con belimumab (2011) y anifrolumab (2021). Además, se utilizan ampliamente tratamientos extrínsecos. Asimismo, el belimumab (2020) y el vedsolporin (2021) se aprobaron recientemente para el tratamiento de la nefritis lúpica.

A pesar de que la fisiopatología subyacente que regula la actividad de la enfermedad del SLE es compleja y multifactorial, varias líneas de evidencia indican que las Tregs en el SLE son disfuncionales e inadecuadas para suprimir la inflamación constante. Para contrarrestar esta disfunción, la expansión y activación de las Tregs usando una administración repetida de dosis bajas de IL-2 ha demostrado una evidencia preliminar de la eficacia clínica en estudios de etiqueta abierta y demostrativos preliminares en pacientes con SLE [He, J., *et al.*, 2016] [Rosenzweig, M., *et al.*, 2019], además de una variedad de otras enfermedades autoinmunitarias [Castella, E., *et al.*, 2014] [Koroth, J., *et al.*, 2011] [Saddoun, D., *et al.*, 2011] [Hartmann, A., *et al.*, 2013] [Rosenzweig, M., *et al.*, 2015]. Dos estudios controlados con placebo diferentes realizados en pacientes con SLE demostraron que una mayor proporción de pacientes alcanzaron respuestas SRI-4 después del tratamiento con una dosis baja de IL-2, que provocó la expansión de las Tregs en comparación con el placebo.

PRODUCTO: MK-6194
 PROTOCOLO/REVISIÓN/ENMIENDA NO.: 006-01

Este estudio incluirá varias herramientas para evaluar la actividad de la enfermedad en general y en cada órgano, así como la calidad de vida y los AE, a fin de evaluar de manera integral la actividad de la enfermedad del SLE y la respuesta al tratamiento con el MK-6194. Los objetivos principales de este estudio de fase 2a son evaluar la eficacia del MK-6194 (3 mg Q2W y 3 mg Q4W) en comparación con el placebo según la respuesta SRI-4 en participantes adultos con SLE de moderado a grave en la semana 28 y evaluar la seguridad y la tolerabilidad del MK-6194. El objetivo secundario clave es evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta BICLA en la semana 28.

2.2 Antecedentes

Consulte el IB para obtener información detallada sobre los antecedentes del MK-6194.

2.2.1 Antecedentes farmacéuticos y terapéuticos

Las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias son consecuencia de una homeostasis inmunitaria alterada y de una actividad inmunitaria inapropiada, a menudo impulsada por inmunosocios activados. Las Tregs atenúan los procesos inflamatorios mediante diversos mecanismos que suprimen la actividad de los linfocitos activados [Katzman, D. y Abbas, A. K., 2015]. La expansión de las Tregs usando una administración repetida de dosis bajas de IL-2 ha demostrado evidencias preliminares de la eficacia clínica en estudios demostrativos preliminares en participantes con diferentes enfermedades autoinmunitarias [Castella, E., *et al.*, 2014] [Hartmann, A., *et al.*, 2013] [He, J., *et al.*, 2016] [Koroth, J., *et al.*, 2011] [Rosenzweig, M., *et al.*, 2015] [Rosenzweig, M., *et al.*, 2019] [Saddoun, D., *et al.*, 2011].

El MK-6194 es una IL-2M recombinante fusionada en su extremo C al extremo N de un dominio Fc de IgG1 humana con función efectora abalocada. En comparación con la IL-2 humana de tipo natural, el componente IL-2M modificado del MK-6194 contiene mutaciones que aumentan la afinidad de unión para la subunidad IL-2R α (CD25) y reducen la afinidad de unión para la subunidad IL-2R β (CD122). En conjunto, estas mutaciones permiten que el MK-6194 active selectivamente las Tregs sobre otros tipos de células, lo que incluye las células Tcon CD4⁺, CD8 y NK.

2.2.2 Estudios preclínicos y estudios clínicos concluidos

Después de la administración de una dosis única del MK-6194 a adultos sanos, la media geométrica de la semivida del MK-6194 osciló entre 20,4 y 28,3 horas, y la media geométrica de la T_{max} fue de 10,5 a 13,5 horas. En general, la exposición al MK-6194 fue proporcional a la dosis. Estos resultados no mostraron evidencia de inducción farmacológica o clínicamente pertinente de ADA para el MK-6194 después de una administración única.

Después de la administración de una dosis única del MK-6194 a adultos sanos, se detectaron aumentos relacionados con la dosis (multiplo de variación con respecto al valor inicial) en las Tregs totales y se observaron respuestas máximas entre los días 8 y 10. Se observó una expansión máxima de las Tregs en dosis de 3,5 mg y supenores del MK-6194. La cantidad de Tregs volvió gradualmente al valor inicial el día 29.



Consulte el IB para obtener información preclínica y clínica detallada sobre el MK-6194.

2.2.3 Estudios clínicos en curso

Los estudios clínicos en curso actuales del programa de desarrollo del MK-6194 incluyen 5 estudios de fase I: un estudio de MAD en participantes con UC (P002), un estudio de MAD en participantes sanos (P003), un estudio de dosis única en participantes japoneses sanos (P004), un estudio de MAD en participantes con dermatitis atópica (P008) y un estudio para evaluar el impacto con respecto al lugar de la inyección en la PK y la biodisponibilidad relativa en participantes sanos (P013).

Los datos de seguridad preliminares con enmascaramiento obtenidos en estos estudios indican que, en general, el MK-6194 ha sido bien tolerado hasta la fecha.

Consulte el IB para obtener más información sobre el MK-6194.

2.3 Evaluación de los riesgos/beneficios

No se puede garantizar que los participantes de estudios clínicos obtendrán un beneficio directo de su participación en el estudio, ya que los estudios clínicos están diseñados para proporcionar información acerca de la seguridad y eficacia de un medicamento de investigación.

El MK-6194 administrado por vía subcutánea parece ser, en general, bien tolerado según los estudios clínicos de fase I concluidos y un curso con dosis únicas de hasta 10 mg y dosis múltiples de hasta 5 mg administradas Q2W. La cantidad de participantes expuestos a las dosis múltiples del MK-6194 durante varias semanas está aumentando de forma continua debido al desarrollo clínico constante con diversas indicaciones. Los AE que se informan con mayor frecuencia son AE cutáneos, que incluyen las reacciones en el lugar de la inyección, y el recuento absoluto de eosinófilos elevado. En términos generales, los AE cutáneos fueron leves a moderados en intensidad, autolimitados y no requirieron tratamiento médico. En algunos participantes que recibieron el MK-6194, se observó un incremento transitorio de leve a moderado del recuento absoluto de eosinófilos, que volvió al intervalo normal o tendió a la normalidad al final del tratamiento. No se han observado eventos de lesión orgánica relacionada con los eosinófilos. Previamente se informaron reacciones en el lugar de la inyección y un recuento absoluto de eosinófilos elevado en participantes que recibieron IL-2 recombinante, incluidas dosis bajas de IL-2, para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias [Fanton, C., *et al.*, 2020] [Van Gool, F., *et al.*, 2014] [Rosenzweig, M., *et al.*, 2019].

La evaluación de riesgo-beneficio para el MK-6194 se considera favorable para su evaluación como un posible tratamiento para el SLE.

Se proporciona información detallada en el IB y en los documentos de consentimiento informado.

3 HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN

En participantes adultos con SLE de moderado a grave:

Objetivo principal	Criterio de valoración principal
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta SRI-4 en la semana 28. H1: al menos 1 de las ramas del MK-6194 es superior a la del placebo en cuanto a la respuesta SRI-4 en la semana 28.	Respuesta SRI-4
Evaluar la seguridad y tolerabilidad del MK-6194	- AE. - AE que ocasionaron la discontinuación de la intervención del estudio.
Objetivos secundarios	Criterios de valoración secundarios
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta BICLA en la semana 28. H2: al menos 1 de las ramas del MK-6194 es superior a la del placebo en cuanto a la respuesta BICLA en la semana 28.	Respuesta BICLA
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta SRI-4 en la semana 52	Respuesta SRI-4
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con respuesta BICLA en la semana 52	Respuesta BICLA
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes con un puntaje de la actividad CLASI ≥ 8 al inicio que logró una respuesta CLASI-50 en las semanas 28 y 52, respectivamente.	Respuesta CLASI, definida como una disminución $\geq 50\%$ en el puntaje de la actividad CLASI con respecto al valor inicial.

MR6
Handwritten signature

CAS

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

41

Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según los cambios con respecto al valor inicial en el recuento de 28 articulaciones en participantes con ≥ 3 articulaciones inflamadas al inicio. Participantes con ≥ 3 articulaciones con dolor a la palpación al inicio y ≥ 3 articulaciones con dolor a la palpación e inflamadas al inicio en las semanas 28 y 52, respectivamente.	- Recuento de articulaciones inflamadas - Recuento de articulaciones con dolor a la palpación - Recuento de articulaciones con dolor a la palpación e inflamadas
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según los cambios con respecto al valor inicial en la dosis de corticosteroides en las semanas 28 y 52, respectivamente.	Reducción de la dosis de corticosteroides
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según lo evaluado mediante el uso prolongado de corticosteroides orales en las semanas 28 y 52, respectivamente.	Uso prolongado de corticosteroides
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes que alcanzaron un IILDAS en las semanas 28 y 52, respectivamente.	IILDAS
Objetivos terciarios/exploratorios	Criterios de valoración terciarios/exploratorios
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según los cambios con respecto al valor inicial en el puntaje del SLEDAI híbrido a lo largo del tiempo	Puntaje del SLEDAI híbrido
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la proporción de participantes sin empeoramiento del puntaje del BILAG-2004 a lo largo del tiempo	Sin empeoramiento del puntaje del BILAG-2004, que se define como "sin puntaje nuevo en el BILAG A y no más de 1 puntaje nuevo en el BILAG B".
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según los cambios con respecto al valor inicial en el puntaje de la PGA a lo largo del tiempo	Puntaje de la PGA

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según la tasa de exacerbaciones anulizadas, como también el primer brote grave de la enfermedad desde la semana 12 hasta la semana 52	Puntaje del índice de brote de la SLE ENA modificado
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según el tiempo hasta la primera respuesta SRI-4 y la primera respuesta BICLA hasta la semana 52	- Respuesta SRI-4 - Respuesta BICLA
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según los cambios en los puntajes del CLASI-A en participantes con un puntaje de actividad según el CLASI ≥ 8 al inicio	- Respuesta CLASI-70, que se define como una disminución $\geq 70\%$ con respecto al valor inicial del puntaje de la actividad según el CLASI. - Cambio absoluto y porcentual con respecto al valor inicial en el CLASI-A. - Cantidad de participantes que alcanzaron una reducción ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en el CLASI-A.
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo según los cambios con respecto al valor inicial en el SLICC/ACR DI en la semana 104	Puntaje del SLICC/ACR DI
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo en términos de la calidad de vida específica en participantes con SLE según los cambios con respecto al valor inicial en el LupusQoL en las semanas 12, 28 y 52	Puntaje del LupusQoL
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo en términos de la calidad de vida según los cambios con respecto al valor inicial en el EQ-5D-5L en las semanas 12, 28 y 52	Puntaje del EQ-5D-5L
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo en términos de la fatiga según los cambios con respecto al valor inicial en la FACIT-FATIGUE en las semanas 12, 28 y 52	Puntaje de la FACIT-FATIGUE



[Handwritten signatures and initials: "OK" and "MRG"]

Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo en términos de la intensidad del dolor según los cambios con respecto al valor inicial en la NRS para medir la intensidad del dolor y la escala del dolor del Lupus QoL hasta la semana 52	- Puntaje de la NRS para medir la intensidad del dolor - Puntaje de la escala del dolor del Lupus QoL
Evaluar la eficacia del MK-6194 en comparación con el placebo en cuanto a los parámetros inmunológicos del cambio de la actividad de la enfermedad con respecto al valor inicial a lo largo del tiempo	Anti-dsADN, C3 y C4
Evaluar la PK del MK-6194 en participantes con SLE	PK en suero del MK-6194; concentraciones C_{max} y C_{min}
Evaluar la respuesta del ADA al MK-6194 después de múltiples administraciones del MK-6194 por vía subcutánea	ADA
Evaluar la PID del MK-6194 a lo largo del tiempo	Evaluación de las Tregs y otros linocitos periféricos
Identificar los biomarcadores moleculares que puedan ser indicativos de una respuesta clínica, resistencia, actividad PD y/o del mecanismo de acción del MK-6194	Parámetros de biomarcadores hemoderivados que puedan incluir, entre otros, ADN, ARN y análisis basado en la proteína.
Explorar la relación entre la variación genética y la respuesta al tratamiento administrado y el mecanismo de la enfermedad. Se puede analizar la variación en el genoma humano para detectar la asociación con la información clínica recopilada.	Variación genética en la línea germinal y asociación con los datos clínicos recopilados en este estudio
Evaluar la eficacia del MK-6194 en la extensión a largo plazo según los cambios con respecto al valor inicial en el SLEDAI híbrido a lo largo del tiempo	Puntaje del SLEDAI híbrido
Evaluar la eficacia del MK-6194 en la extensión a largo plazo a lo largo del tiempo	- Respuesta SRI-4 - Respuesta BICLA - LLDAS - Tasa de exacerbaciones - Puntaje del SJICC-ACR DI
Evaluar la eficacia del MK-6194 en la calidad de vida de los participantes y los síntomas modificados por los participantes a lo largo del tiempo en el periodo del estudio de extensión a largo plazo	- FACT-FATIGUE - LupusQoL - EQ-5D-5L

4 DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1 Diseño general

Este es un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos del MK-6194 en participantes adultos con SLE de moderado a grave. Este estudio está diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de 3 mg del MK-6194 administrados por vía subcutánea Q2W y Q4W con un criterio de valoración de la eficacia principal de la proporción de participantes que alcanzaron una respuesta SRI-4 en la semana 28.

Este estudio consiste en un periodo de selección (hasta 6 semanas), un estudio principal doble ciego (52 semanas) y una extensión a largo plazo doble ciego (52 semanas).

Selección

Durante el periodo de selección de hasta 6 semanas, se evaluará la elegibilidad de los participantes teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Los participantes que recibieron un diagnóstico de SLE, al menos, 6 meses antes de la selección (el cual se confirmó durante la selección según la clasificación de EULAR/ACR 2019) con SLE activo que afecta la piel y/o las articulaciones, y que recibieron al menos 1 tratamiento de base, son elegibles para la selección del estudio. No se debe aleatorizar a los participantes hasta que el DAAG confirme mediante el sistema IRT que el diagnóstico de SLE y la actividad de la enfermedad evaluada por el investigador cumplen con los criterios de ingreso para el SLE (Sección 10.1.4.3) y hasta que no haya evidencia clínica conocida y/o problemas administrativos que puedan impedir la aleatorización de los participantes.

Estudio principal

Se aleatorizará, aproximadamente, a 270 participantes (90 en cada rama) durante la visita 2 para el periodo de tratamiento doble ciego del estudio principal en una proporción de 1:1:1 para recibir 3 mg del MK-6194 Q2W, 3 mg del MK-6194 Q4W o placebo con doble simulación. El estudio se estratificará según el puntaje del SLEDAI híbrido en la selección, la dosis de corticosteroides orales en el momento de la aleatorización y la región geográfica (Sección 6.3.2). Los participantes formarán parte del estudio principal durante, aproximadamente, 52 semanas, a menos que el participante se retire del estudio (Sección 7.2). Para mantener el enmascaramiento, la intervención del estudio se administrará Q2W. Los participantes de la rama de 3 mg del MK-6194 Q4W alternarán el placebo y el MK-6194 Q2W de forma ciega (Sección 8.1.9.1).

En la aleatorización (visita 2), los centros del estudio capacitarán a los participantes, cuidadores para la autoadministración, administración de la intervención del estudio usando una jeringa precargada (consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país). Las visitas del estudio se llevarán a cabo, aproximadamente, cada 2 semanas (13 días) en el primer mes y cada 4 semanas (17 días) a partir de la visita 5. Se requieren llamadas telefónicas, aproximadamente, en la semana 6 y la semana 26 para revisar los medicamentos concomitantes, registrar los recordatorios para el participante, evaluar los AE y SAE, y recordarles a los participantes los requisitos de la administración de la dosis en

12/26

Handwritten signature

Handwritten initials

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

45

el hogar. Además, las visitas para la obtención de muestras solo para análisis de PK se llevarán a cabo el día posterior a la aleatorización y el día posterior a la visita de la semana 12.

Durante el estudio principal, los participantes que usen OCS se someterán a periodos de estabilidad de los OCS y una disminución gradual de OCS con el objetivo de reducir la dosis de OCS a <7.5 mg/día antes de la semana 20 (Sección 6.5.1). Después de la aleatorización, el DAAO revisará la administración de la dosis de OCS de cada participante para confirmar si se está considerando la disminución gradual de OCS requerida en el protocolo. Además, revisará el puntaje de la actividad de la enfermedad del SLE para confirmar si las evaluaciones realizadas por el investigador se llevaron a cabo de manera constante y adecuada conforme al protocolo y a las instrucciones pautas de acciones clínicas establecidas durante las visitas individuales y en todas las visitas. Las responsabilidades del DAAO se resumen en la Sección 10.1.4.3 y se describirán detalladamente en el documento constitutivo del DAAO.

IA y eDMC

Se utilizará un eDMC (Sección 10.1.4.2) durante el estudio para monitorear de forma periódica los datos de seguridad sin enmascaramiento y también para revisar los resultados obtenidos de un IA de futilidad programado (Sección 9.6). El IA se realizará cuando "aproximadamente" el 50% de los participantes aleatorizados completen la semana 28 o descontinúen antes de la semana 28. Si los criterios de futilidad se cumplen en el IA en ambas ramas del tratamiento, el estudio se detendrá antes. Si los criterios de futilidad se cumplen en 1 rama del tratamiento, puede que se detenga el enrolamiento adicional en esta rama, siempre y cuando el enrolamiento esté en curso en el estudio principal. Si el estudio no se detiene a causa de la futilidad, el estudio continuará hasta que todos los participantes completen la llamada telefónica de seguimiento de la seguridad después de la última dosis de la intervención del estudio en la LITE o descontinúen la participación. En el documento constitutivo del eDMC, se proporcionará una descripción completa de las responsabilidades del eDMC.

Después de completar la evaluación de los criterios de valoración principales de la semana 28, se desmascarará un subgrupo del estudio para llevar a cabo la revisión de un análisis de datos completo. Se asignará entonces un subgrupo aparte con enmascaramiento (es decir, con enmascaramiento para la asignación de la intervención a nivel de los participantes) para continuar con la realización del estudio (Sección 9.1).

Extensión a largo plazo

Los participantes que completen el estudio principal sobre la intervención del estudio ingresarán a la LITE doble ciego de 52 semanas. La LITE comenzará en la semana 52 y durará, aproximadamente, 52 semanas, a menos que el participante se retire del estudio (Sección 7.2). Los participantes que fueron aleatorizados para recibir placebo durante el estudio principal se aleatorizarán de nuevo en una proporción 1:1 para recibir 3 mg del MK-6194 Q2W o Q4W (Sección 4.3) y recibirán un nuevo número de aleatorización. Los participantes que fueron asignados al grupo de 3 mg del MK-6194 Q2W o Q4W durante el estudio principal también recibirán números de aleatorización nuevos, pero seguirán con el

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

Si en el IA se determina que 1 rama de tratamiento es futil, los participantes de esa rama de tratamiento que están completando el estudio principal serán cambiados a la rama no futil para la LITE. Si, una vez que se concluya y revise el análisis del criterio de valoración principal de la semana 28, se determina que, según la evaluación del Patrocinador, una rama del tratamiento es subeficaz, los participantes que ya forman parte de esa rama subeficaz del tratamiento pueden continuar hasta el final del periodo de tratamiento, pero es posible que no se realice un nuevo enrolamiento en la rama subeficaz para la LITE según la recomendación del Patrocinador (Sección 9.6). Los participantes que aún forman parte de la rama subeficaz en el estudio principal finalizarán el estudio principal conforme a la aleatorización, pero podrán formar parte de la rama eficaz en la LITE.

Los participantes recibirán la última dosis de la intervención del estudio, aproximadamente, en la semana 102. A esta semana le seguirá una visita en el centro unas 2 semanas después (semana 104, sin administración de la intervención del estudio) y una llamada telefónica de seguimiento de la seguridad, al menos, 4 semanas después de la administración de la última dosis de la intervención del estudio en la semana 106, aproximadamente.

Durante todo el estudio (principal y LITE)

Se requerirán exámenes físicos, mediciones de signos vitales, evaluaciones clínicas de laboratorio, administración de PRO y obtención de muestras para análisis de PK, PD y biomarcadores para todos los participantes en momentos seleccionados durante el estudio principal y la LITE. Los requisitos previos y de tratamiento concomitante se describen en las Secciones 5.1, 5.2, 6.5 y en el Apéndice 9. Durante el estudio, el Patrocinador suministrará un monitrore médico ciego continuo de los AE, los resultados de laboratorio y el cumplimiento del protocolo del estudio.

Se obtendrán muestras dispersas complementarias para análisis de PK/PD/biomarcadores de un subgrupo de participantes en centros preseleccionados (aproximadamente 15 participantes por rama) a fin de suministrar mediciones adicionales de PK y PD, lo que permitirá una caracterización integral de la relación PK-PD del MK-6194 (consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país). Se obtendrán muestras adicionales de PD y biomarcadores para habilitar la evaluación de las Treg y otros biomarcadores en más puntos de evaluación a fin de comprender mejor las respuestas de la PD y los biomarcadores al MK-6194 en participantes con SLE (Sección 8.1.13).

Los procedimientos específicos que se llevarán a cabo durante el estudio, incluidos los tiempos prescritos y los márgenes para las visitas asociadas, se describen en la Sección 1.3 del SoA. La información detallada relativa a cada procedimiento se suministra en la Sección 8.

El personal del centro clínico y los participantes permanecerán ciegos al tratamiento del estudio hasta que se complete la LITE.

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



TSW

4.2 Justificación científica del diseño del estudio

Liste estudio de fase 2a evaluará la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del MK-6194 en el tratamiento del SLE. El estudio pondrá a prueba la hipótesis de que, al menos, 1 de las ramas del MK-6194 es superior al placebo en el criterio de valoración principal del porcentaje de participantes con respuesta SRI-4 en la semana 28.

El estudio usará el diseño doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en la evaluación del MK-6194 para minimizar un posible sesgo y mejorar la confiabilidad de los resultados. Durante el estudio, los participantes continuarán con cualquier tratamiento de base que no se encuentre prohibido por el estudio (Sección 6.5, Apéndice 9).

Se decidió que el criterio de valoración principal de la eficacia tenga lugar en la semana 28 para permitir un período suficiente para evaluar de forma fiable la eficacia del MK-6194 en el SLE. Este período es coherente con otros estudios recientes del SLE. El estudio principal seguirá hasta la semana 52 para evaluar la durabilidad de cualquier beneficio del tratamiento. La LTE de 52 semanas permite la recopilación de datos adicionales sobre la eficacia y la seguridad en los participantes aleatorizados originalmente a la rama del placebo durante el período del estudio principal, así como datos adicionales sobre la eficacia y la seguridad con un tratamiento más prolongado en los participantes aleatorizados originalmente a la rama del MK-6194.

4.2.1 Justificación de los criterios de valoración

4.2.1.1 Criterios de valoración de la eficacia

SLEDAI híbrido

La herramienta SLENA-SLEDAI se usa para evaluar el estado actual de la actividad de la enfermedad (dentro de los últimos 28 días, aproximadamente) en pacientes con SLE; y para determinar si hubo una mejoría general (clínica y de laboratorio). Esta herramienta asigna puntajes ponderados para 24 hallazgos clínicos y de laboratorio en función de su presencia o ausencia. El SLEDAI híbrido es una versión modificada de la herramienta SLENA-SLEDAI que utiliza la definición de proteinuria de la herramienta SLEDAI-2K. El puntaje total de un paciente puede ser de entre 0 y 105, y el puntaje más alto es el que representa un mayor grado de actividad de la enfermedad.

Puntaje:

- 0 = Sin actividad
- De 1 a 5 = Actividad leve
- De 6 a 10 = Actividad moderada
- De 11 a 19 = Actividad alta
- ≥ 20 = Actividad muy alta

BILAG-2004

El índice BILAG 2004 es una herramienta para medir la actividad de la enfermedad clínica del SLE que se basa en el principio de la intención de tratar del médico [Isenberg, D. A., *et al* 2005]. Evalúa la actividad de la enfermedad en las últimas 4 semanas en comparación con las 4 semanas anteriores para 9 sistemas orgánicos individuales (inespecífico, mucocutáneo, neuropsiquiátrico, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, oftálmico, renal y hematológico) mediante un puntaje graduado de gravedad y la seriedad percibida por el médico de la manifestación de la enfermedad [Ohmura, K. 2021].

Puntaje:

- A = Enfermedad con alto nivel de actividad.
- B = El paciente necesita un incremento en el tratamiento.
- C = Enfermedad estable o leve que requiere solo tratamiento sintomático.
- D = Afectación orgánica previa pero sin actividad actual de la enfermedad.
- E = Sin actividad actual de la enfermedad, el sistema nunca ha estado afectado.

El índice BILAG registra cada ítem como "nuevo", "igual", "poor" o "mejorando" en cada sistema orgánico, así como una valoración global que ayuda a evaluar la eficacia de la intervención del estudio.

PGA

La PGA es una escala analógica visual continua (100 mm) que asigna un puntaje a la actividad general de la enfermedad con puntos de referencia que van de 0 a 3 (0 = ninguna; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = intensa) durante, aproximadamente, los últimos 28 días. Un médico tratante es el encargado de realizar las evaluaciones en las que se toma en cuenta la fatiga [Ohmura, K. 2021]. Dado que la puntuación de la PGA toma en cuenta los parámetros clínicos de laboratorio comunes necesarios para calificar la actividad de la enfermedad de un órgano específico (como el análisis de orina, el nivel de creatinina sérica y el recuento de células de la sangre), puede enmendarse, si es necesario, una vez que los resultados de laboratorio estén disponibles.

Respuesta SRI-4

El SRI es un índice compuesto que se usa para evaluar la mejoría clínica en pacientes con SLE. El SRI-4 se basa en lo siguiente [Furie, R. A., *et al* 2009]:

- BILAG-2004: ningún puntaje A (grave) nuevo o ≥ 1 puntaje B (moderado) nuevo con respecto al valor inicial
- SLEDAI híbrido: reducción ≥ 4 puntos con respecto al valor inicial
- PGA: sin deterioro $\geq 0,3$ puntos con respecto al valor inicial

MRB
Hand

CAS

PRODUCTO: MK-6191
PROTOCOLO/RECOMENDACIÓN NO.: 006-01

49

Mediante la combinación de los puntajes BIL-AG-2004, SLEDAI híbrido y PGA, el SRI-4 evalúa la mejoría general, cualquier empeoramiento significativo en los sistemas orgánicos no afectados y las mejoras en la actividad de la enfermedad, sin comprometer el estado general del paciente. Se considerará que los participantes respondan al SRI-4 si cumplen los 3 criterios mencionados anteriormente.

Puntaje BICLA

El BICLA es una medida global compuesta de la actividad de la enfermedad del SLE [Ohmura, K., 2021]. Distingue entre la mejoría parcial y la mejoría completa en todos los sistemas orgánicos. La respuesta al BICLA se define de la siguiente manera:

- BIL-AG-2004: ningún puntaje A (grave) nuevo o >1 puntaje B (moderado) nuevo con respecto al valor inicial
- Mejoría de ≥ 1 gradación en el BIL-AG inicial en todos los sistemas orgánicos con actividad moderada o grave de la enfermedad
- SLEDAI híbrido: sin empeoramiento con respecto al valor inicial
- PGA: sin deterioro $\geq 0,3$ puntos con respecto al valor inicial
- Sin uso de medicamentos restringidos y sin discontinuación de la intervención del estudio

Puntaje CLASI

El puntaje CLASI es un criterio de valoración informado por el médico que se utiliza en pacientes con SLE que también pueden tener afección cutánea. Genera 2 puntajes separados (que no deben combinarse como puntaje total):

- Puntaje CLASI de actividad: representa la actividad general del CLE (eritema, descamación, hipertrofia, afección de las mucosas, caída reciente del cabello y alopecia sin formación de tejido cicatricial) observada por el médico durante la exploración.
- Puntaje CLASI del daño: representa el grado general de daño del CLE (despigmentación, formación de tejido cicatricial, atrofia, pústulas, alopecia con formación de tejido cicatricial) observado por el médico.

Puntaje del recuento de 28 articulaciones

El puntaje del recuento articular es una evaluación de 28 articulaciones (hombro izquierdo y derecho, codos, muñecas, rodillas, MCP1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, PIP1, PIP2, PIP3, PIP4 y PIP5) en la que se evalúa la presencia o ausencia de hinchazón y la presencia o ausencia de dolor a la palpación. Una articulación activa se define como una articulación que presenta hinchazón y dolor a la palpación en el examen físico.

Uso de glucocorticoides

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas con propiedades antiinflamatorias de rápida acción que se usan en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Se asocian a

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMRF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: MK-6191
PROTOCOLO/RECOMENDACIÓN NO.: 006-01

comorbilidades, así como a complicaciones a corto y largo plazo relacionadas con el aumento de la dosis diaria y el uso acumulativo, como un mayor riesgo de infección, osteoporosis y fractura ósea, necrosis vascular, atrofia esclerótica y daño orgánico. Los corticosteroides orales son un formato sistémico de glucocorticoides disponibles en diferentes preparaciones con distintas potencias antiinflamatorias relativas, de los cuales la prednisona es uno de los más utilizados. En el Apéndice 11, figura una comparación de las potencias relativas de los corticosteroides orales más utilizados.

LDDAS

El LDDAS es un estado de actividad de la enfermedad asociado a una protección significativa contra las exacerbaciones y la acumulación de daños orgánicos. Incluye tanto la medición de la actividad de la enfermedad como el mantenimiento de los medicamentos inmunodepresores. [Franklyn, K., *et al.*, 2016].

El LDDAS se define de la siguiente manera:

- Actividad de la enfermedad
 - SLEDAI híbrido ≤ 4 , sin actividad en los principales sistemas orgánicos
 - Sin nuevas características de actividad del SLE en comparación con la evaluación anterior
 - PGA $\leq 1,0$
- Medicamentos inmunodepresores
 - Dosis actual de prednisona (o equivalente) $\leq 7,5$ mg diarios
 - Dosis de mantenimiento estándar bien tolerada de medicamentos inmunodepresores y fármacos biológicos aprobados, excepto los medicamentos en investigación

SFI modificado

El SFI modificado es una herramienta clínica utilizada para evaluar las exacerbaciones del SLE en cada sistema orgánico según su gravedad utilizando categorías leves, moderadas y graves, en función del tratamiento médico [Mikdashi, J., 2015]. La gravedad de la exacerbación se determina en función de lo siguiente: cambio en el puntaje del instrumento SLEDAI, afección de órganos nueva o que empeora, aumento de la dosis de prednisona, adición de nuevos medicamentos, aumento del puntaje de la PGA u hospitalización por actividad del SLE. El SFI modificado permite al investigador puntuar una exacerbación como "leve", "moderada" o "grave", mientras que el SFI original puntúa las exacerbaciones como "leves/moderadas" o "graves".

Índice de daño SLICC/ACR

El SLICC/ACR DI es una herramienta clínica que monitorea complicaciones o disfunciones en pacientes con SLE en 12 sistemas orgánicos y daños irreversibles debido a la enfermedad o a efectos secundarios de los medicamentos [Griффiths, B., *et al.*, 2005] [Panourakis, A., *et al.*, 2021] [Sutton, E. J., *et al.*, 2013]. Las manifestaciones se registran como daños solo si

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMRF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



5760

se desarrollan tras la aparición del SLE y persisten de forma continua durante 6 meses. E] puntaje máximo es de 46.

Gradación del daño:

- 0 = Sin daño
- ≥ 1 = Presencia de daño irreversible
- ≥ 3 = Presencia de daño grave

Cualquier cambio en el SLICC/ACR DI puede ser clínico y pronósticamente significativo, y reflejar la carga de la enfermedad en el paciente [Fanourakis, A., *et al.*, 2021].

PRO

Los PRO pueden suministrar información única sobre el impacto de la intervención del tratamiento desde la perspectiva del participante, ya que algunos dominios son difíciles de observar o son subjetivos. Este estudio incluirá los siguientes cuestionarios PRO, que se administrarán en todos los centros del estudio:

- **Escala FACIT-FATIGUE**: este PRO de 13 ítems fue diseñado para medir la fatiga física y mental comúnmente asociada a los pacientes con SLE y sus efectos en la vida diaria, utilizando un periodo de recuerdo de 7 días [Rendas-Baum, R., *et al.*, 2021].
- **LupusQoL**: este PRO se diseñó para medir la HRQL de pacientes adultos con SLE. Contiene 34 preguntas específicas de la enfermedad que miden el estado de salud percibido por el paciente en relación con el SLE durante las últimas 4 semanas en 8 escalas: salud física, salud emocional, imagen corporal 9), dolor, planificación, fatiga, relaciones íntimas y carga para los demás [McElhone, K., *et al.* 2007].
- **NRS para medir la intensidad del dolor**: este PRO de un solo ítem utiliza un periodo de evocación de 1 semana en el que se pide al participante que valore la intensidad de su dolor debido al SLE utilizando una NRS de 11 puntos, en la que 0 = "Sin dolor" y 10 = "El peor dolor que pueda imaginar".
- **Cuestionario EQ-5D-5L**: se trata de un cuestionario genérico que se utiliza para evaluar el estado de salud actual que informan los participantes. Consiste en preguntas de 5 áreas y 1 ítem de la VAS que mide el estado de salud general actual. Los puntajes de las 5 áreas independientes se utilizan para calcular los valores de utilidad específicos de cada región a fin de incluirlos en análisis de rentabilidad para demostrar valor en las HTA. Las preguntas de las distintas áreas evalúan la movilidad, el cuidado personal, las actividades habituales, el dolor las molestias y la ansiedad depresión [EuroQol Research Foundation 2019] [Herdman, M., *et al.*, 2011] [Pickard, A. S., *et al.*, 2007].

Ono se utilizarán los parámetros de valoración exploratorios

- Se medirán los parámetros inmunológicos asociados con la actividad de la enfermedad del SLE, es decir, anti-dsADN, C3 y C4).

4.2.1.2 Criterios de valoración de la seguridad

La seguridad general y la tolerabilidad se evaluarán mediante la revisión clínica de todos los parámetros pertinentes, incluidos los AE, los signos vitales y las pruebas de seguridad de laboratorio (análisis hematológicos, análisis bioquímicos y análisis de orina). Dicha revisión se realizará conforme a los SoA (Sección 1.3). Los AE se evaluarán y valorarán de acuerdo con las pautas de la Sección 8.4. Es posible que se les solicite a los participantes que regresen en visitas no programadas para realizar monitores adicionales de la seguridad.

En los estudios del MK-6194, los recuentos absolutos de eosinófilos se medirán al inicio y se monitorizarán durante el tratamiento. Se han implementado criterios de discontinuación de los participantes relacionados con recuentos elevados de eosinófilos clínicamente significativos y/o evidencia de lesión orgánica relacionada con eosinófilos (Sección 7.1).

4.2.1.3 Criterios de valoración farmacocinéticos

Se obtendrán muestras para análisis de PK de todos los participantes en visitas seleccionadas, como se describe en los SoA (Sección 1.3). En los días de la administración de la dosis, las muestras para análisis de PK se obtendrán antes de la administración de la intervención del estudio. Se obtendrán muestras para análisis de PK adicionales de, aproximadamente, 15 participantes por cada rama de tratamiento en centros seleccionados (Sección 1.3.4; consulte también el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país). Las muestras para análisis de PK se utilizarán para evaluar las concentraciones séricas del MK-6194 y para modelos de respuesta a la exposición a fin de evaluar las relaciones PK/PD y PK/AE, según corresponda. Los análisis farmacocinéticos se comunicarán por separado.

4.2.1.4 Criterios de valoración farmacodinámicos

Se obtendrán muestras de sangre completa de todos los participantes para la evaluación de las Treg, como se describe en el SoA (Sección 1.3). En centros seleccionados, se obtendrán muestras adicionales para análisis de PK/PD/biomarcadores de, aproximadamente, 15 participantes por rama de tratamiento, lo que permitirá una obtención de muestras para análisis de PD más comunes durante el estudio (consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país). Las muestras de sangre completa para análisis de PD se utilizarán para análisis inmunológicos a fin de evaluar el efecto farmacodinámico del MK-6194 en múltiples condiciones de la administración de la dosis.

4.2.1.5 Criterios de valoración de la inmunogenicidad

La inmunogenicidad al MK-6194 se describirá según los resultados del ensayo de ADA de las muestras tomadas durante el periodo de tratamiento, como se describe en el SoA (Sección 1.3). Las muestras para análisis de ADA se obtendrán de todos los participantes antes de la administración de la intervención del estudio en visitas seleccionadas. La incidencia, magnitud (cantidad) y caracterización de los participantes con ADA, positivo y los posibles efectos de ADA en PK y PD, así como la seguridad se informarán según corresponda.

CAS

17K6

0

del

4.2.1.6 Investigación exploratoria planificada de biomarcadores

No se comprende plenamente el mecanismo de acción de muchos tratamientos nuevos, y queda mucho por aprender respecto de cómo aprovechar de la mejor manera los nuevos fármacos en el tratamiento de pacientes. Por lo tanto, para ayudar a los futuros pacientes, es importante investigar los determinantes de la respuesta o resistencia a los tratamientos administrados, así como los determinantes de los AE en el curso de nuestros estudios clínicos. Estos esfuerzos pueden identificar nuevos biomarcadores predictivos/farmacodinámicos y generar información que pueda guiar mejor el tratamiento con un fármaco único y los tratamientos combinados. A fin de identificar nuevos biomarcadores, se obtendrán muestras biológicas (por ejemplo, componentes de la sangre, material tisular) para respaldar los análisis de los componentes celulares (por ejemplo, proteína, ADN, ARN, metabolitos) y otras moléculas circulantes. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país. Las investigaciones pueden incluir, entre otros, lo siguiente:

Análisis genéticos (en sangre) de la línea germinal (por ejemplo, análisis del SNP, secuenciación del exoma completo, secuenciación completa del genoma)

En esta investigación, se puede evaluar si la variación genética dentro de la población de un estudio clínico se correlaciona con la respuesta a los tratamientos evaluados. Se pueden utilizar enfoques de todo el genoma y exoma con este fin. Además, también pueden explorarse las técnicas de caracterización epigenética (es decir, el estado de metilación del ADN, la elaboración del perfil de histona). Si se descubre que la variación genética y/o epigenética predice la eficacia o los AE, los datos podrían brindar información sobre el uso óptimo de los tratamientos en la población de pacientes.

Análisis de ARN en sangre

Pueden caracterizarse los perfiles y la secuenciación de la expresión de ARNm dirigido y de todo el genoma en la sangre para definir las firmas genéticas que se correlacionan con la respuesta clínica al tratamiento con terapias. Se pueden evaluar grupos de genes específicos (por ejemplo, aquellos que capturan las vías transcripcionales de interferón-gamma) y se pueden identificar nuevas firmas. También se pueden evaluar los genes individuales (por ejemplo, IL-10). Asimismo, se puede realizar la caracterización del perfil de microARN, así como del perfil exosomal.

Análisis de biomarcadores de proteínas en sangre

Las muestras de sangre de este estudio pueden someterse a análisis de biomarcadores basados en proteínas mediante una variedad de plataformas que podrían incluir, entre otras, inmunoeayos (por ejemplo, ELISA), cromatografía líquida/espectrometría de masa, citometría e inmunohistoquímica. Estos enfoques pueden utilizarse para cuantificar análisis solubles basados en las células con el fin de dilucidar mejor el mecanismo de acción del tratamiento y/o evaluar parámetros relacionados con la enfermedad. En el caso de los análisis inmunohistoquímicos, también puede incluirse información sobre el contexto espacial y la distribución celular. La correlación de la expresión de proteínas con la respuesta al

tratamiento puede realizarse para identificar biomarcadores predictivos nuevos que podrían ayudar en la selección de pacientes para el tratamiento. Esta investigación servirá para desarrollar este tipo de ensayos para uso clínico futuro.

4.2.1.6.1 Análisis genético planificado

La variación genética puede afectar la respuesta de un participante al tratamiento, la propensión a la enfermedad, la gravedad y progresión. Las variaciones en las respuestas al tratamiento pueden deberse a determinantes genéticos que afectan la ADME o el mecanismo de acción del fármaco, la etiología de la enfermedad y/o el subtipo molecular de la enfermedad tratada. Por lo tanto, cuando las regulaciones locales y el IRB/IEC lo permitan, se obtendrá una muestra para el análisis de ADN de los participantes que hayan otorgado su consentimiento.

Las muestras de ADN se pueden utilizar para investigaciones relacionadas con las intervenciones del estudio, la enfermedad en estudio o enfermedades relacionadas. También se pueden usar para desarrollar pruebas/ensayos que incluyan pruebas de diagnóstico relacionadas con la enfermedad en estudio, enfermedades relacionadas y las intervenciones del estudio. La investigación genética puede consistir en el análisis de 1 o más genes candidatos, el análisis de marcadores genéticos en todo el genoma o el análisis del genoma completo. El análisis se puede realizar si se plantea la hipótesis de que este análisis puede ayudar a comprender mejor la información clínica.

Las muestras pueden analizarse como parte de una evaluación de estudios múltiples de los factores genéticos involucrados en la respuesta para comprender la enfermedad del estudio o las afecciones relacionadas.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

4.2.1.7 Investigación biomédica futura

El Patrocinador realizará la FBR con las muestras para las que se haya suministrado el consentimiento durante este estudio. Esta investigación puede incluir análisis genéticos (ADN), perfiles de expresión génica (ARN), proteómica, metabolómica (sueño, plasma) y/o la medición de otros analitos, según para qué muestras se otorgue el consentimiento para la FBR.

Esta investigación se realizará para someter a prueba los biomarcadores y responder a las preguntas que surgen y que no se describen en ninguna otra sección del protocolo, y solamente se llevará a cabo en muestras de participantes que hayan dado su consentimiento apropiadamente. El objetivo de la obtención/conservación de muestras para la FBR es explorar e identificar biomarcadores que permitan ampliar el entendimiento científico de las patologías y/o sus tratamientos terapéuticos. El objetivo general es usar esta información para desarrollar fármacos/vacunas más seguros y eficaces y/o garantizar que los participantes reciban la dosis correcta del fármaco/la vacuna correctos en el momento correcto. En el Apéndice 6 se proporciona información sobre la FBR. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.



4.2.2 Justificación para el uso del placebo

Este estudio se controlará con placebo para evitar el sesgo en la obtención y evaluación de los datos de la eficacia y la seguridad durante el periodo del estudio principal y para evaluar si alguno de los efectos observados está relacionado con el tratamiento o si es un efecto de la participación en el estudio. Es necesario que los participantes estén recibiendo tratamiento de referencia de base (Sección 6.5). Los participantes podrán discontinuar la intervención del estudio en cualquier momento. Dado que existe una cantidad limitada de tratamientos aprobados para el SLE, el uso de un placebo está justificado.

4.3 Justificación de la dosis

El MK-6194 se administrará en dosis de 3 mg mediante inyección subcutánea Q2W o Q4W en función de los resultados disponibles de seguridad. PK y PD de los estudios SAD y MAD de fase I en participantes sanos, participantes con UC y participantes con dermatitis alópica. Por lo general, la PK y la PD del MK-6194 han sido similares entre pacientes con UC y pacientes adultos sanos.

Estudios clínicos publicados han examinado el impacto de dosis bajas de IL-2 en la expansión de Treg en una serie de enfermedades autoinmunitarias. Estos estudios han demostrado que la mayor probabilidad de eficacia clínica se asocia con una expansión máxima de Treg ≥ 2 veces por encima del valor inicial en diferentes enfermedades autoinmunitarias (Rosenzweig, M., *et al.*, 2019) (Allegretti, J., *et al.*, 2021) (Fanton, C., *et al.*, 2020). Con una dosis de 3 mg del MK-6194, la mayoría de los participantes alcanzaron un pico de expansión de Treg de 2 veces el cambio con respecto al valor inicial, al mismo tiempo que se minimizará la expansión de células T CD4+ convencionales, células CD8+ y células NK. Aún no se ha estudiado la correlación entre la expansión de las Treg y la eficacia del MK-6194 en las enfermedades autoinmunitarias.

En general, las dosis de hasta 5 mg Q2W del MK-6194 han sido bien toleradas y han dado lugar a una expansión preferencial de las Treg sobre las poblaciones de células efectoras en participantes con UC cuando se administraron durante 12 semanas. Los estudios clínicos con dosis bajas de IL-2 han utilizado pautas posológicas que dieron lugar a una expansión sostenida o intermitente de las Treg. En este estudio se examinarán los regímenes Q2W y Q4W del MK-6194 para evaluar el impacto de la expansión sostenida o intermitente de las Treg, respectivamente, en la eficacia clínica. Se prevé que, en general, una dosis de 3 mg será bien tolerada cuando se administre Q2W o Q4W.

Por lo tanto, se estudiarán las pautas posológicas de 3 mg Q2W y 3 mg Q4W en el MK-6194-006 para evaluar si cualquiera de estas pautas posológicas del MK-6194 tienen un impacto terapéutico entre los participantes con SLE.

4.4 Definición de comienzo y final del estudio

El estudio en su conjunto comienza cuando el primer participante (o su representante legalmente aceptable) otorga el consentimiento informado documentado. El estudio en su conjunto finaliza cuando el último participante completa el último contacto relacionado con el estudio, retira el consentimiento o se pierde contacto con el participante durante el seguimiento (Sección 7.3). A los fines de análisis e informes, el estudio en su conjunto finaliza cuando el Patrocinador recibe el último resultado de las pruebas de laboratorio o en el momento del último contacto con el último participante, lo que ocurra último.

Si, en el estudio, se incluyen países del Espacio Económico Europeo (EEE), el inicio local del estudio en el EEE se define como el primer centro preparado (FSR) en cualquier Estado miembro.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

4.4.1 Criterios clínicos para la finalización anticipada del estudio

El estudio clínico puede finalizarse de manera anticipada si el alcance (la incidencia y/o la gravedad) de los efectos emergentes es tal que la relación riesgo/beneficio para la población del estudio en general es inaceptable. También puede detenerse la selección en el estudio o en uno o más centros del estudio en particular, como se describe en el Apéndice I.10.

Además, si se cumplen los criterios de futilidad en el IA, el estudio se detendrá antes de tiempo (Sección 9.6).

17R6

CMAS

5 POBLACION DEL ESTUDIO

De acuerdo con lo establecido en el Código de conducta para la realización de estudios clínicos (Apendice 1.1), en este estudio se incluye a participantes de diferentes edades (según corresponda), razas, grupos étnicos y sexos (según corresponda). La recopilación y el uso de estos datos demográficos cumplirá con todas las leyes y pautas locales para la confidencialidad de los participantes y, al mismo tiempo, respaldará el estudio de la enfermedad, sus factores relacionados y el IIVP en investigación.

No se permite la aprobación prospectiva de desviaciones del protocolo en los criterios de selección y enroliamiento, también conocidas como remiinas o exenciones del protocolo.

5.1 Criterios de inclusión

Una persona es elegible para su inclusión en el estudio si cumple con todos los criterios que se mencionan a continuación:

Tipo de participante y características de la enfermedad

En la visita de selección

1. Tiene un diagnóstico de SLE ≥ 6 meses antes de la selección, el cual se confirma en la selección con un puntaje ≥ 10 según la clasificación EULAR/ACR 2019 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385462/#&q=article-figures&pid=figure-2-nd-1>).
2. Tiene +ANA (concentración $\geq 1:80$) o anticuerpo anti-dsADN positivo o anticuerpo anti-Sm positivo, o anticuerpo anti-SSA/Ro positivo en la selección.
3. En el momento de la selección, tiene al menos una de las manifestaciones de SLE, que se detallan a continuación:
 - Erupción cutánea lúpica activa con una puntuación de eritema CLASI-A y escamas/hipertrofia combinados >2
 - > 2 articulaciones con dolor a la palpación e inflamadas en muñecas, MCP o PIP
4. Tiene un puntaje total del SLEDAI híbrido ≥ 6 y un puntaje del SLEDAI híbrido clínico ≥ 4 en la selección:
 - El puntaje del SLEDAI clínico excluye todos los resultados de laboratorio de orina y sangre, incluidas, entre otras, las mediciones inmunitarias.
 - El síndrome orgánico cerebral, el dolor de cabeza lúpico, las úlceras de las mucosas y la fiebre deben registrarse en el SLEDAI híbrido, pero no se tienen en cuenta en los puntajes totales o "clínicos" para la elegibilidad.
 - La alopecia debe registrarse en el SLEDAI híbrido, pero solo se tendrá en cuenta para los puntajes totales o "clínicos" para la elegibilidad si también hay un puntaje de alopecia CLASI-A de 2 o 3 asociado a eritema o escamas en el cuero cabelludo.

En la visita de aleatorización

5. El día de la aleatorización, tiene al menos una de las manifestaciones de SLE que se detallan a continuación:
 - Erupción cutánea lúpica activa con una puntuación de eritema CLASI-A y escamas/hipertrofia combinados >2
 - >2 articulaciones con dolor a la palpación e inflamadas en muñecas, MCP o PIP
6. El día de la aleatorización tiene características de la enfermedad activa del SLE, que contribuyen a un puntaje de SLEDAI híbrido "clínico" de ≥ 4 puntos:
 - El puntaje del SLEDAI clínico excluye todos los resultados de laboratorio de orina y sangre, incluidas, entre otras, las mediciones inmunitarias.
 - El síndrome orgánico cerebral, el dolor de cabeza lúpico, las úlceras de las mucosas y la fiebre deben registrarse en el SLEDAI híbrido, pero no se tienen en cuenta en los puntajes totales o "clínicos" para la elegibilidad.
 - La alopecia debe registrarse en el SLEDAI híbrido, pero solo se tendrá en cuenta para los puntajes totales o "clínicos" para la elegibilidad si también hay un puntaje de alopecia CLASI-A de 2 o 3 asociado a eritema o escamas en el cuero cabelludo.
7. Toma al menos 1 tratamiento de base (1 inmunodepresor o dapsona y/o 1 antipalúdico y/o corticosteroides orales) para el SLE según lo que se detalla a continuación:
 1. El tratamiento de referencia no biológico (1 inmunodepresor o dapsona y/o 1 antipalúdico) para el SLE debe haberse iniciado >12 semanas antes de la aleatorización y debe mantenerse una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización. Además, se espera que la dosis se mantenga estable durante todo el estudio, en dosis de hasta el máximo prescrito indicado en la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamientos de base permitidos

Antipalúdicos	hidroxicloroquina 400 mg/día
	quinacrina 100 mg/día
Inmunodepresores	cloroquina 250 mg/día
	azatioprina 200 mg/día
Otro	metotrexato 25 mg/semana
	leflunomida 20 mg/día
	nicotifenolato metilato 3 g/día
	ácido metotfenolico 2,16 g/día
	taclrolimus 0,2 mg/kg/día
	ciclosporina 5 mg/kg/día
	voelcosporina 23,7 mg dos veces al día
Otro	dapsosna 150 mg/día



Nota: otros tratamientos no incluidos en la Tabla 1 se pueden considerar medicamentos de base aceptables para el ingreso solo después de la consulta con el Patrocinador y la aprobación del director clínico. Si un participante está realizando un tratamiento concomitante permitido pero lo discontinuará antes de participar en el estudio, el período de reposo farmacológico es de 4 semanas antes de la aleatorización. Los tratamientos de base permitidos deben cumplir las regulaciones locales.

2. Los corticosteroides orales están permitidos si no tuvieron un incremento >5 mg/día de prednisona (o equivalente) en las 4 semanas previas a la aleatorización y deben mantenerse en una dosis estable de prednisona ≤ 20 mg/día (o equivalente) durante al menos 2 semanas previas a la aleatorización.
8. Ha recibido, a través de la RTT, confirmación del DAAG de que el diagnóstico de SLE y la actividad de la enfermedad evaluados por el investigador cumplen los criterios de inclusión del SLE y no existen problemas clínicos y/o administrativos conocidos que impidan la aleatorización del participante.

Datos demográficos

9. Es una persona de cualquier sexo/género que tiene entre 18 y 75 años, inclusive, en el momento de otorgar el consentimiento informado.

Participantes de sexo femenino

10. Las participantes a las que se les asignó sexo femenino al nacer son elegibles para participar si no están embarazadas ni amamantando y si cumplen, al menos, una de las siguientes condiciones:
 - No es una PCC.
 - O BIEN
 - Es una PCC y cumple lo siguiente:
 - Usa un método anticonceptivo altamente eficaz (con una tasa de fallas $<1\%$ por año) o se abstiene de tener relaciones sexuales peno-vaginales como estilo de vida habitual y de preferencia (abstinencia a largo plazo y de manera permanente), según se describe en el Apéndice 5, durante el período de la intervención y durante, al menos, 28 días después de la última dosis de la intervención del estudio. El investigador debe evaluar la posibilidad de fallas del método anticonceptivo (es decir, por incumplimiento, inicio reciente) en relación con la primera dosis de la intervención del estudio. Las PCC deben usar métodos anticonceptivos que cumplan con las regulaciones locales respecto de los métodos anticonceptivos para las personas que participan en estudios clínicos. Si los requisitos de anticoncepción en la etiqueta local para cualquiera de las intervenciones del estudio son más estrictos que los requisitos anteriores, se deben respetar los requisitos de la etiqueta local.



- Tiene una prueba de embarazo altamente sensible con resultado negativo (en orina o suero), según lo exigido por las regulaciones locales, dentro de las 24 horas (para pruebas en orina) o 72 horas (para pruebas en suero) previas a la primera dosis de la intervención del estudio. Si una prueba de orina no puede confirmarse como negativa (por ejemplo, el resultado es ambiguo), se requiere una prueba de embarazo en suero. En esos casos, se debe excluir del estudio a la participante si el resultado de la prueba de embarazo en suero es positivo. En la Sección 8.3.5 se mencionan los requisitos adicionales de las pruebas de embarazo durante la intervención del estudio y después de esta.
- Se abstiene de amamantar durante el período de la intervención del estudio y durante, al menos, 28 días después de la última administración de la intervención del estudio del MK-6194.
- El investigador revisó los antecedentes médicos, el historial de períodos menstruales y la actividad sexual reciente para disminuir el riesgo de incluir en el estudio a una PCC con un embarazo reciente no detectado.

Consentimiento informado

11. El participante (o su representante legalmente aceptable) ha suministrado el consentimiento informado documentado para el estudio. El participante también puede suministrar el consentimiento para la FBR. No obstante, el participante puede participar en el estudio sin participar en la FBR. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

Categorías adicionales

12. Está dispuesto y el investigador lo considera capaz de cumplir con los procedimientos del estudio, incluido el cumplimiento con la intervención del estudio, las visitas del cronograma y el cumplimiento de los PRO. El participante debe ser capaz de leer, comprender y completar los PRO.

5.2 Criterios de exclusión

Se debe excluir a una persona del estudio si cumple con alguno de los siguientes criterios:

Afecciones médicas

1. Tiene antecedentes o padece actualmente una afección inflamatoria distinta del SLE que, en opinión del investigador, podría interferir con la evaluación de la actividad de la enfermedad o la reducción progresiva de los corticosteroides, incluidas, entre otras, las enfermedades inflamatorias de las articulaciones o de la piel y los síndromes superpuestos, como la artritis reumatoide, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, la esclerodermia, las miopatías inflamatorias, la vasculitis primaria o el asma dependiente de esteroides. No se excluyen el síndrome de Sjögren secundario, la enfermedad celíaca y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria clínicamente estables.

MRG

Handwritten signature

2. Se sabe que está infectado con VHB, VHC o VIH.

- Se excluyen del estudio los participantes con HbsAg positivo. Los participantes con HbsAg negativo y HbeAb positivo deben someterse a pruebas adicionales de ADN del VHB. Los participantes con ADN del VHB $\geq$ 11.00 no son elegibles para el estudio. Los participantes con ADN del VHB $<$ 11.00 son elegibles para el estudio. Para conocer los requisitos específicos de cada país, consulte el Apéndice 7.
- Los participantes con resultado positivo para anticuerpos del VHC en la selección deben someterse a más pruebas de ARN del VHC. Los participantes con ARN del VHC $\geq$ 11.00 no son elegibles para el estudio. Los participantes con resultado positivo para anticuerpos del VHC, pero con ARN del VHC $<$ 11.00 son elegibles.
- Los participantes con antecedentes de infección por VIH o con una prueba de anticuerpos positiva no son elegibles para el estudio.
- Tiene una enfermedad clínicamente significativa concurrente o valores anormales de laboratorio clínicamente pertinentes o antecedentes de cualquier enfermedad o afección médica que, según la opinión del investigador, podría confundir los resultados del estudio o representar un riesgo adicional para el participante por su participación en el estudio.
- Tiene insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV según la clasificación de la *New York Heart Association*) infarto de miocardio o angina de pecho inestable en los 6 meses anteriores a la selección.
- Padece una enfermedad pulmonar crónica grave que requiere oxigenoterapia.
- Tiene un órgano trasplantado que requiere inmunosupresión continua.
- Tiene hipersensibilidad sistémica conocida a la IL-2 o a la IL-2 modificada, incluido el MR-6194, o a sus ingredientes inactivos (Nota: consulte el IB para obtener información detallada acerca de los excipientes del MR-6194).
- Tiene antecedentes conocidos de enfermedad linfoproliferativa, incluido linfoma, o signos y síntomas sugestivos de posible enfermedad linfoproliferativa, como linfadenopatía y/o esplenomegalia.
- Padece CIE inducido por fármacos y/o SLE inducido por fármacos en el contexto de un tratamiento continuado con un agente causal.
- Tiene nefritis lúpica activa grave (incluida, entre otras, nefritis de clase III o clase IV), definida por una relación proteínas/creatinina en orina >3 , o una eGFR <30 ml/min/1.73 m², para la que se haya iniciado o pueda requerirse tratamiento con corticosteroides a dosis altas combinados con tratamiento inmunodepresor, biológico y/o citotóxico en los 6 meses anteriores a la selección.
- Tiene lupus neuropsiquiátrico activo o inestable, incluidos, entre otros, los siguientes: convulsiones, alteración nueva o que empeora del nivel de conciencia, psicosis, delirio o estado de confusión, meningitis aséptica, neuropatía craneal, accidente cerebrovascular, mielitis ascendente o transversa, corea, ataxia cerebelosa, mononeuritis múltiple o síndromes desmielinizantes.

12. Tiene un diagnóstico de síndrome antifosfolipídico con antecedentes de trombosis vascular, APS catastrófico o morbilidad durante el embarazo en los 6 meses anteriores a la selección (consulte los criterios de APS en el Apéndice 8). Las participantes con una pérdida en el primer trimestre dentro de los 6 meses anteriores a la selección sin otros antecedentes de criterios clínicos de APS pueden ser elegibles para participar.
13. Tiene antecedentes de cualquier neoplasia maligna, excepto cáncer de piel no melanoma tratado con éxito o carcinoma in situ localizado del cuello uterino.
14. Tiene una infección activa clínicamente significativa o cualquier infección que requiera hospitalización o tratamiento con antifúngicos IV hasta 4 semanas antes de la aleatorización, o cualquier infección que requiera tratamiento antifúngico oral/intramuscular hasta 2 semanas antes de la aleatorización.
15. Tiene evidencia de TB activa, TB latente o TB tratada de forma inadecuada (en el caso de participantes con antecedentes de TB), como lo demuestra 1 de las pruebas que se detallan a continuación:
- Prueba Quantiferon-TB Gold positiva o prueba equivalente**
Nota: si un participante se sometió a un TB IGRA, como QFT, T-SPOT TB o prueba PPD, dentro de los 90 días previos a la selección y si los documentos fuente se encuentran disponibles, no es necesario realizar la prueba QFT en la selección, siempre que no haya habido cambios en los antecedentes médicos del participante para justificar la repetición de la prueba. Si la prueba anterior fue una PPD, un profesional de la salud con licencia debe leerla entre 48 y 72 horas después de la administración; una reacción ≥ 5 mm se considera una reacción positiva. El resultado debe informarse en mm; la ausencia de induración se debe registrar como "0 mm", no como "negativa".
Nota: si la prueba QFT es indeterminada, se debe realizar una segunda prueba a través del laboratorio central o prueba TB IGRA local, como QFT o T-SPOT TB. Si la prueba sigue siendo indeterminada o da positivo, se considera que el participante es positivo. Si la prueba da negativo, se considera que el participante es negativo.
 - Hallazgos positivos de TB activa en la CXR (o toma de imágenes mediante TC si se requiere localmente)**
Nota: no se requiere una CXR si la CXR, según el tratamiento de referencia local, o la TC de tórax que se realizó el paciente anteriormente dentro de los 90 días previos a la selección arrojaron resultados normales, siempre que toda la documentación fuente se encuentre disponible y que no haya habido cambios en los antecedentes médicos del participante que justifiquen la repetición de la prueba.
Nota: en el caso de participantes con antecedentes de TB activa o latente, se debe suministrar la documentación del tratamiento al centro de investigación. Los participantes que reciben tratamiento completo según el tratamiento de referencia local son elegibles para el estudio. Estos participantes no deben someterse a una prueba QFT. La CXR sigue siendo un requisito en la selección; se acepta una CXR o TC normales dentro de los 90 días previos a la selección.



16. Tiene infección por COVID-19 confirmada o sospechada.

Nota: los participantes con infección por COVID-19 confirmada o sospechada reciente pueden participar bajo las siguientes condiciones:

- Participantes con infección por COVID-19 confirmada mediante una prueba PCR o de antígeno:

En participantes **asintomáticos**, la aleatorización se debe realizar al menos 10 días después de la prueba de COVID-19 positiva.

En participantes **sintomáticos**, la aleatorización se debe realizar al menos 10 días después de la aparición de los síntomas y al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre sin el uso de medicamentos antifebriles; el participante debe tener una mejoría clínicamente significativa de los síntomas.

- Participantes con infección por COVID-19 sospechada:

En participantes con signos/síntomas que sugieran una infección por COVID-19, se debe realizar una prueba molecular (es decir, una prueba PCR) para descartar una infección por COVID-19 antes de la aleatorización.
O bien

La aleatorización se debe realizar al menos 10 días después de la aparición de los síntomas y al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre sin el uso de medicamentos antifebriles, y el participante debe tener una mejoría clínicamente significativa de los síntomas.

- 17. Tiene antecedentes conocidos de síndrome hipercosinofílico o de una afección relacionada con los cosinófilos (por ejemplo, enfermedad pulmonar cosinofílica, incluida asma cosinofílica, esofágitis cosinofílica, nefritis cosinofílica, **granulomatosis eosinofílica** con poliangiitis [antes conocida como síndrome de Churg-Strauss], etc.).

- 18. Tiene antecedentes de abuso de drogas o alcohol dentro de los 6 meses previos a la selección (puede ser informado por el participante).

- 19. Se ha sometido a una cirugía mayor en los 3 meses previos a la selección o tiene planificada una cirugía mayor durante el estudio.

Tratamiento previo/concomitante

- 20. Ha recibido medicamentos prohibidos en los plazos especificados antes de la aleatorización (Tabla 2). Estos medicamentos también están prohibidos durante el estudio.



CMS

Tabla 2 Medicamentos prohibidos

Categoría del medicamento	Período prohibido antes de la aleatorización
Productos biológicos y tratamientos inmunodepresores dirigidos	En cualquier momento
- Recombinante IL-2 - Moléculas de IL-2 análogos - Inhibidores de puntos de control inmunitarios (es decir, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de CTLA-4, etc.) - Tratamientos de reducción de la cantidad de células T (por ejemplo, alemtuzumab, alemtuzumab, alemtuzumab) - Tratamientos de reducción de la cantidad de células B (por ejemplo, rituximab, orelizumab, orelizumab) - Productos biológicos con potencial inmunodepresor. Consulte el Apéndice 9 para ver ejemplos de productos biológicos. Nota: podrían utilizarse productos biológicos no inmunodepresores previa consulta con el director clínico del estudio. - Inhibidores de IAK - Inhibidores de PDE1 - Moduladores de SIP - Inhibidores de TYK2	3 meses o 3 semanas (lo que dure más tiempo) 12 meses 6 meses 3 meses o 3 semanas (lo que dure más tiempo) 4 semanas
Medicamentos utilizados para tratar el SLE	
- Balunimab - Antiribalunimab - Corticosteroides tópicos de alta potencia y/o fármacos inmunodepresores tópicos para lesiones cutáneas - Sulfasalazina - Corticosteroides intrasistémicos - Fludomida o lenalidomida - Danazol - Corticosteroides IM, intraarticulares, intrabursales - Corticosteroides IV - Plasmáferesis o inmunoglobulina IV o SC - Ciclofosfamida	3 meses 3 meses 7 días 4 semanas 8 semanas 4 semanas 8 semanas 8 semanas 3 meses 6 meses
Otros tratamientos	
- Cualquier fármaco en investigación - Vacunas vivas	4 semanas o 5 semanas del fármaco en investigación (lo que dure más tiempo) 4 semanas o más tiempo si es un requisito local.
- Medicamentos relacionados con un riesgo alto de prolongación del intervalo QT (Apéndice 12) - Medicamentos químicos tradicionales o suplementos herbales utilizados para tratar el SLE.	5 semanas 4 semanas
CTLA-4 = molécula asociada al linfocito T citotóxico; IAK = Janus cinasa; IA = intracelular; IL-2 = interleucina 2; IM = intramuscular; IV = intravenoso; PD-1 = proteína de muerte celular programada 1; PDE1 = fosfodiesterasa 1; PD-L1 = ligando de muerte celular programada 1; SIP = leucina de estrogénica 1; SC = subcutáneo; TYK2 = tirosina cinasa 2	

1726

Handwritten signature

21. Toma más de 1 inmunodepresor.

Nota: consulte el criterio de inclusión 8 para obtener una lista de inmunodepresores permitidos.

22. Toma más de 1 AINE oral (excluida la aspirina a dosis bajas [<350 mg/día]) o toma diariamente un AINE oral a una dosis superior a la máxima recomendada.

23. Actualmente recibe algún tratamiento antiinfeccioso sistémico crónico (oral o IV) para una infección crónica (como neumocistis, citomegalovirus, herpes zóster o micobacterias atípicas).

Experiencia previa/concurrente en estudios clínicos

24. Participó en otro estudio de investigación dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización (consulte la Tabla 2).

Evaluaciones de diagnóstico

25. Los resultados de las pruebas de laboratorio de selección se encuentran dentro de los siguientes parámetros:

- Hemoglobina <8.5 g/dL.
- WBC $<2.5 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Recuento absoluto de neutrófilos $<1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Recuento absoluto de linfocitos $<0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Plaquetas $<75 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- $>2.0 \times \text{ULN}$ de cualquiera de los siguientes: ALT, AST, ALP o $>\text{ULN}$ de bilirrubina total ($>1.5 \times \text{ULN}$ de bilirrubina total si presenta síndrome de Gilbert).
- eGFR ≤ 30 mL/min/1.73 m² según la ecuación de MDRD.
- Recuento absoluto de eosinófilos ≥ 1000 células/ μL .

Nota: se permitirá repetir 1 medición de cualquiera de las pruebas de laboratorio especificadas anteriormente a criterio del investigador antes de considerarla una falla en la etapa de selección.

26. Tiene un intervalo QTc >450 ms en la selección; tiene antecedentes de factores de riesgo para la torsade de pointes o usa tomando medicamentos concomitantes relacionados con un riesgo alto de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, consulte el Apéndice 12). Si el intervalo QTc es >450 ms en la lectura inicial, se debe repetir el ECG 2 veces más con, al menos, 1 minuto de diferencia. La mediana del valor se utilizará para confirmar la elegibilidad y como valor inicial para los cálculos futuros.

Otras exclusiones

27. Es o tiene un miembro de la familia inmediata (por ejemplo, cónyuge, padre/madre/tutor legal, hermano o hijo) que es personal del centro de investigación o del Patrocinador directamente involucrado en este estudio.

5.3 Consideraciones sobre el estilo de vida

Exposición a la luz o al sol

Los participantes del estudio deben recibir instrucciones sobre las medidas estándar para evitar la luz UV, como las que se detallan a continuación:

- Usar protector solar de amplio espectro que bloquee tanto los rayos UVA como los UVB (FPS mínimo de 15 y que contenga ingredientes inorgánicos, como óxido de zinc y óxido de titanio).
- Usar ropa y sombreros que protejan del sol.
- Evitar la exposición al sol durante las horas pico del mediodía u otras fuentes de luz UV (por ejemplo, cabinas de bronceado, lámparas solares).

Donaciones de sangre

Se debe informar a los participantes del estudio que no deben donar sangre ni productos hemoderivados durante el estudio.

5.4 Fallas en la etapa de selección

Las fallas en la etapa de selección se definen como los casos en los que los participantes no logran su consentimiento para participar en el estudio clínico, pero luego no son aleatorizados en el estudio. Se requiere una cantidad mínima de información sobre las fallas en la etapa de selección para garantizar el informe transparente de los participantes que constata fallas en la etapa de selección, a fin de reunir los requisitos de publicación de las CONSORT y de responder las consultas de las autoridades regulatorias. La información mínima incluye datos demográficos, información sobre las fallas en la etapa de selección, criterios de elegibilidad y cualquier AE o SAE que cumpla con los requisitos de notificación, según lo descrito en las pautas de ingreso de los datos.

Se permite la reselección una vez por participante (Sección 8.1.6 y Sección 8.10.1).

5.5 Estrategia de reemplazo de participantes

No se reemplazará al participante que descontinúe la intervención del estudio O que se retire del estudio.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

6 INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO

La intervención del estudio se define como cualquier intervención en investigación, producto comercializado, placebo o dispositivo médico destinado a administrarse a un participante del estudio de conformidad con el protocolo del estudio.

Las intervenciones del estudio o los insumos clínicos provistos por el Patrocinador se envasarán para respaldar el enrolamiento. Los insumos clínicos llevarán adheridos una etiqueta clínica de conformidad con los requisitos regulatorios.

6.1 Intervenciones del estudio administradas

Las intervenciones del estudio que se utilizarán en este estudio se describen en la Tabla 3.

Los requisitos específicos de cada país se indican en el Apéndice 7.

Tabla 3 Intervenciones del estudio

Nombre de la rama	Tipo de rama	Nombre de la intervención	Tipo de intervención	Formulación de la dosis	Cantidad de la dosis	Nivel de dosis	Vía de administración	Regimen de estudio	Uso	IMP o NIMP/ASMP	Abastecimiento
MK-6194 Q1W	Experimental	MK-6194	Producto biológico vacuna	Inyección, solución	3 mg	3 mg	SC	Estudio principal + LTE	Producto de prueba	IMP	Suministrado a nivel central por el Patrocinador
MK-6194 Q1W	Experimental	MK-6194	Producto biológico vacuna	Inyección, solución	3 mg	3 mg	SC	Estudio principal + LTE	Producto de prueba	IMP	Suministrado a nivel central por el Patrocinador
MK-6194 Q1W	Experimental	Placebo	Producto biológico vacuna	Inyección, solución	0 mg	0 mg	SC	Estudio principal + LTE	Placebo	IMP	Suministrado a nivel central por el Patrocinador
Placebo Q1W	Placebo como comparador	Placebo	Producto biológico vacuna	Inyección, solución	0 mg	0 mg	SC	Estudio principal solo	Placebo	IMP	Suministrado a nivel central por el Patrocinador

EFE: Eficacia Económica Europea; IMP: Producto farmacéutico en investigación; LTE: extensión; Lugar físico; NIMP/ASMP: Producto farmacéutico aprobado en investigación; Q1W: cada 4 semanas; Q4W: cada 4 semanas; SC: subcutáneo; En esta tabla, la distribución del IMP y NIMP/ASMP se basa en la pauta estándar por 11.2 millones de personas y corresponden a los países del EUE. Pueden variar ligeramente entre países con respecto a la denominación del IMP y NIMP/ASMP. En estos casos, se debe seguir la legislación local.

Nota: todos los participantes recibirán la intervención Q1W para mantener el enmascaramiento de la administración del MK-6194 Q1W. Se administrará el placebo Q1W de forma alternada entre las dosis del MK-6194 Q1W. A los participantes asignados a la rama del placebo Q1W durante el estudio principal se les volverá a asignar a las ramas del MK-6194 Q1W o MK-6194 Q4W durante la LTE del estudio. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

MR6

Handwritten signature

CM3

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

69

Todos los insumos mencionados en la Tabla 3 se suministrarán según la columna "Abastecimiento" en función de los requisitos operativos del país local. Si hay abastecimiento local, se deberán hacer todos los intentos posibles por suministrar esos insumos de un solo número de lote/partida siempre que sea posible (por ejemplo, no corresponde en el caso en que se puedan requerir múltiples lotes o partidas debido a la duración del estudio, etc.).

Consulte la Sección 8.1.9 para obtener información detallada sobre la administración de la intervención del estudio.

6.1.1 Productos combinados de fármaco-dispositivo/productos farmacéuticos combinados

El producto combinado de fármaco y dispositivo en investigación o producto farmacéutico combinado suministrado para su uso en este estudio es el MK-6194. Consulte la Sección 8.4.8 y el Apéndice 4 para saber cómo informar eventos.

6.2 Preparación/manipulación/almacenamiento/contabilización

6.2.1 Preparación de la dosis

No es necesario realizar evaluaciones ni cálculos específicos para administrar la dosis correcta a cada participante. La justificación de la selección de las dosis que se utilizarán en este estudio se incluye en la Sección 4.3.

6.2.2 Manipulación, almacenamiento y contabilización

El investigador o la persona designada deben confirmar que se hayan mantenido las condiciones de temperatura apropiadas durante el traslado de todas las intervenciones del estudio recibidas, y toda discrepancia debe ser notificada y resuelta antes del uso de la intervención del estudio.

Solo los participantes enrolados en el estudio podrán recibir la intervención del estudio, y solo el personal autorizado del centro podrá proveer o administrar la intervención del estudio. Todas las intervenciones del estudio se deben guardar en un lugar seguro, controlado ambientalmente y monitoreado (en forma manual o automatizada) de acuerdo con las condiciones de almacenamiento especificadas en la etiqueta, con acceso limitado al investigador y al personal autorizado del centro.

El investigador, la institución o el director de la institución médica (cuando corresponda) son responsables de la contabilización, la conciliación y el mantenimiento de registros de la intervención del estudio (es decir, recepción, conciliación y registros de la disposición final).

Para todos los centros del estudio, el personal del Patrocinador en el país correspondiente o la persona designada proporcionarán la documentación pertinente que debe completarse para el recuento y la devolución del fármaco, o el descarte y la destrucción local, si corresponde. Cuando correspondan el descarte y la destrucción local, el investigador será responsable de asegurarse de que se documente el procedimiento de descarte/destrucción local.

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

El centro del estudio es responsable de registrar el número de lote, el fabricante y la fecha de vencimiento de cualquier producto adquirido localmente (si corresponde) según las pautas locales, a menos que el Patrocinador indique lo contrario.

El investigador asumirá la responsabilidad y tomará todas las medidas necesarias para mantener los registros adecuados y garantizar que los insumos, el almacenamiento, la manipulación, la distribución y el uso de las intervenciones del estudio sean apropiados de conformidad con el protocolo y todas las leyes y regulaciones aplicables.

6.3 Medidas para minimizar el sesgo: aleatorización y enmascaramiento

6.3.1 Asignación de la intervención

La aleatorización de la intervención se realizará centralmente mediante un sistema de RT. Existen 3 ramas de intervención del estudio. Se asignará a los participantes aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para recibir placebo, 3 mg del MK-6194 Q2W o 3 mg del MK-6194 Q4W durante el período del estudio principal.

Durante el período de la LITE, los participantes que se asignaron a la rama de placebo durante el estudio principal volverán a aleatorizarse en una proporción 1:1 a la rama de 3 mg del MK-6194 Q2W o 3 mg del MK-6194 Q4W usando un sistema de RT y recibirán nuevos números de aleatorización. Los participantes que se asignaron a cualquiera de las ramas del MK-6194 durante el estudio principal continuarán recibiendo 3 mg del MK-6194 con el mismo cronograma de administración de la dosis que recibieron durante el estudio principal. Sin embargo, se les asignarán nuevos números de aleatorización con el fin de mantener el enmascaramiento del estudio durante la LITE.

Para mantener el enmascaramiento, la intervención del estudio se administrará Q2W. Los participantes en el grupo de 3 mg del MK-6194 Q4W alternarán entre placebo y el MK-6194. Si se cumplen los criterios de futilidad en el IA en ambas ramas de tratamiento, el estudio se detendrá antes de tiempo. Si los criterios de futilidad se cumplen para 1 rama de tratamiento, se podrá detener el enrolamiento en esta rama siempre que el enrolamiento continúe en el estudio principal, y los participantes que completan el estudio principal, pero que no comenzaron aún la LITE, serán cambiados a la rama no fútil para la LITE.

Si se considera que una rama es subeficaz luego del análisis del criterio de valoración principal de la semana 28, los participantes en la LITE que ya forman parte de la rama subeficaz continuarán en esa rama. Sin embargo, no habrá nuevos enrolamientos en la rama subeficaz (Sección 9.6). Los participantes que aún forman parte de la rama subeficaz en el estudio principal finalizarán el estudio principal conforme a la aleatorización, pero podrán formar parte de la rama eficaz en la LITE.

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



SVW

6.3.2 Estratificación

La aleatorización de la intervención para el estudio principal y la LTE se estratificarán según los siguientes factores:

1. Puntaje del SLEDAI híbrido (<10 frente a ≥10) en la selección
2. Dosis de corticosteroides orales en la aleatorización (prednisona <10 mg/día frente a ≥10 mg/día [o equivalente])
3. Región geográfica ([1] Europa oriental y Latinoamérica, [2] resto del mundo)

Se eligen los factores de estratificación mencionados anteriormente, ya que pueden afectar los criterios de valoración de la eficacia. La gravedad de la enfermedad inicial según la medición del SLEDAI híbrido puede influir en la posibilidad de alcanzar el criterio de valoración principal. El uso inicial de corticosteroides orales afectará la dosis diaria y los criterios de valoración de la dosis acumulada. Los tratamientos de referencia, incluidos los corticosteroides orales, pueden variar según las regiones geográficas y pueden influir en las respuestas al placebo.

6.3.3 Enmascaramiento

Se usará una técnica doble ciego con enmascaramiento interno. El NK-6194 y el placebo se empaquetarán de manera idéntica para mantener el enmascaramiento.

El personal del centro clínico, los participantes y la mayoría del personal del Patrocinador se mantendrán ciegos hasta que se complete la LTE. En el cierre de la base de datos correspondiente, se realizará el desenmascaramiento para el personal seleccionado del Patrocinador que se encargará de realizar y revisar los resultados de los análisis de la semana 28 y la semana 52. Los participantes y todo el personal de campo y del centro del estudio permanecerán ciegos durante el estudio. El participante, el investigador y el personal o los delegados del Patrocinador que participan en la administración de la intervención del estudio o en la evaluación clínica de los participantes no conocen las asignaciones de la intervención.

Consulte la Sección 8.1.11 para obtener una descripción del método de desenmascaramiento en caso de que ocurra una emergencia médica durante el estudio.

6.4 Cumplimiento con la intervención del estudio

Las interrupciones del plan de tratamiento especificado en el protocolo que es ≥2 inyecciones consecutivas requieren la interconsulta entre el investigador y el Patrocinador, así como la documentación escrita de la decisión conjunta sobre el manejo del participante.

Cuando los participantes se autoadministren la intervención del estudio en el centro (dosis supervisadas según el SoA), se evaluará el cumplimiento con la intervención del estudio mediante la observación por parte del personal del centro. Como alternativa, los participantes pueden recibir la intervención del estudio directamente del investigador o la persona

designada. La fecha y la hora de cada dosis administrada en la clínica se registrarán en los documentos fuente, en el CRF y en el registro de recordatorio para el participante.

Cuando los participantes se autoadministren la intervención del estudio en un lugar que no es la clínica, el cumplimiento con la intervención del estudio se evaluará en la siguiente visita al centro. Los participantes registrarán la fecha y la hora de la dosis administrada en el registro de recordatorio para el participante. El cumplimiento se evaluará con preguntas directas durante la revisión del registro de recordatorio para el participante y mediante inspección visual de las jeringas devueltas de la intervención del estudio (usadas y sin usar, según corresponda) y de la información en los documentos fuente y el CRF. Las desviaciones de la pauta posológica presentada se deben registrar en los documentos fuente y en el CRF.

Si se observa una discrepancia al comparar entradas en el registro de recordatorio para el participante con las cantidades de la intervención del estudio devueltas, el investigador o la persona designada calificada debe analizar dicha discrepancia con el participante y documentar la explicación. Solo el participante puede realizar cambios en las anotaciones del registro. El investigador o la persona designada calificada será responsable de transferir la información adecuada del registro al CRF correspondiente.

Se debe llevar un registro de la cantidad de jeringas precargadas que se le entregan a cada participante y que este se administra, y el registro debe coincidir con los registros de cumplimiento e intervención del estudio. Las fechas de administración de la intervención también se registrarán en el CRF. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

6.5 Tratamiento concomitante

Los participantes continuarán con sus tratamientos actuales para el SLE durante el estudio, siempre que esos tratamientos cumplan con los criterios de elegibilidad (Sección 5.1 y Sección 5.2).

No se permiten los medicamentos ni las vacunas específicamente prohibidos en los criterios de exclusión durante el estudio en curso ni durante los periodos especificados en este protocolo para esos medicamentos. Si existiera una indicación clínica para algún medicamento o vacuna específicamente prohibidos, es posible que se requiera la descontinuation de la intervención del estudio. El investigador puede analizar con el director clínico del Patrocinador cualquier duda relacionada con este tema. La decisión final sobre cualquier tratamiento complementario o vacunación recae en el investigador y/o en el médico de cabecera del participante. Sin embargo, la decisión de que el participante continúe con la intervención del estudio requiere el mutuo acuerdo entre el investigador, el Patrocinador y el participante.

Todos los medicamentos o las vacunas (incluidos los medicamentos de venta libre o con fórmula médica, las vitaminas y/o los suplementos herbarios u otras categorías de interés

CRF6

Handwritten signature

CMS

específicas) que el participante esté recibiendo en el momento del enrolamiento o que reciba durante el estudio deben registrarse junto con lo siguiente:

- Motivo del uso
- Fechas de administración, incluidas las fechas de inicio y de finalización
- Información sobre la dosis, incluida la dosis, la vía de administración y la frecuencia

Si tiene alguna duda con respecto al tratamiento concomitante o previo, comuníquese con el director clínico del Patrocinador.

Nota: es responsabilidad del investigador asegurarse de que los participantes con afecciones médicas concomitantes sean tratados de acuerdo con las pautas/los tratamientos de referencia locales.

Medicamentos concomitantes permitidos

Inmunodepresores y antipalúdicos

Los participantes deben recibir al menos 1 tratamiento de base para el SLE (inmunodepresor o depsona y/o antipalúdico y/o corticosteroide oral). Se permiten los tratamientos de referencia para el SLE enumerados en la Tabla 1, siempre que el participante los haya iniciado >12 semanas antes de la aleatorización y haya mantenido una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización. NO se permite cambiar las dosis durante el período de tratamiento del estudio hasta la semana 52, con la siguiente excepción para la modificación de la dosis:

Las dosis de inmunosupresores y antipalúdicos pueden reducirse por cuestiones de toxicidad o en el contexto de un AE como una infección. Estas instancias deben documentarse como un AE. La dosis se puede volver al nivel del día 1 si la toxicidad o el evento se resuelve y si así se indica desde el punto de vista clínico.

Los participantes no pueden tomar más de 1 inmunodepresor durante el estudio.

AINE y analgésicos

- Los participantes que tomen dosis diarias de AINE (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno) para los síntomas del SLE antes de la visita de selección deben mantener una dosis estable 2 semanas antes de la aleatorización y hasta la semana 28, no pueden tomarlos junto con otros AINE orales, excepto dosis bajas de aspirina, y deben tomar dosis iguales o inferiores a la dosis máxima recomendada. Los AINE se pueden tomar según sea necesario de forma intermitente por razones no relacionadas con el SLE, siempre que no se supere la dosis máxima recomendada.

Esta permitido tomar dosis bajas y estables de aspirina (<350 mg/día) para la profilaxis de eventos cardiovasculares.

- Los AINE de uso tópico para los síntomas del SLE están permitidos siempre que se mantenga un régimen estable desde 2 semanas antes de la aleatorización y hasta la semana 28.

- Se puede iniciar un tratamiento con acetaminofén (paracetamol) <3 g/día para controlar el dolor durante el estudio, pero se debe disminuir la dosis progresivamente según la tolerancia.

- Se permiten otros medicamentos para el dolor, incluidos opiáceos u otros narcóticos, siempre que la dosis se haya mantenido estable durante ≥4 semanas, se prevea que la dosis permanecerá estable durante todo el período del estudio y, a criterio del investigador, no se prevea que afecte las evaluaciones de eficacia y seguridad específicas del protocolo.

- Los participantes deben abstenerse de tomar AINE, opiáceos u otros narcóticos pasada la medianoche del día de la visita programada del estudio, pero pueden reanudarlos una vez que se completan todas las evaluaciones.

Corticosteroides de uso tópico

Se permite el uso de esteroides de uso tópico de potencia baja o media a baja durante el estudio. Sin embargo, en el transcurso del estudio, se recomienda a los participantes que eviten usar corticosteroides de uso tópico los días de las visitas al centro del estudio antes de las evaluaciones CLASI, pero pueden reanudarlos después de la visita. En la Tabla 4 se brindan ejemplos de corticosteroides de uso tópico de potencia baja o media a baja. Se prohíben los corticosteroides de uso tópico de potencia alta.

Tabla 4 Ejemplos de corticosteroides de uso tópico de potencia baja o media a baja

Potencia media a baja	Potencia baja
Crema de valerato de betametasona al 0,05%	Crema de acetoinido de fluocinolona al 0,01%
Ungüento de desonida al 0,05%	Crema de acetoinido de triamcinolona al 0,025%
Crema de aceionido de fluocinolona al 0,025%	Crema, ungüento de dipropionato de alclometasona al 0,05%
Crema, ungüento de butirato de hidrocortisona al 0,1%	Crema, loción de desonida al 0,05%
Crema de valerato de hidrocortisona al 0,2%	Crema, ungüento de hidrocortisona al 0,5-2%
Ungüento de acetoinido de triamcinolona al 0,025%	Crema, loción de acetato de hidrocortisona al 1-2,5%
Crema de prednicartrato al 0,1%	
Crema de dexametasona al 0,1%	

Se pueden aceptar corticosteroides de uso tópico que no estén incluidos en la Tabla 4 únicamente después de la consulta con el Patrocinador y la aprobación del director clínico.

Medicamentos concomitantes prohibidos

Durante el estudio, también se prohíben los medicamentos y las vacunas específicamente prohibidos en los criterios de exclusión. Consulte la Tabla 2 (Sección 5.2) y el Apéndice 9



5002

para ver los medicamentos prohibidos durante el estudio hasta la última dosis de la intervención del estudio. Durante el estudio se prohíben las vacunas vivas, excepto JYNNEOS, hasta 6 semanas después de la última dosis de la intervención del estudio. En el Apéndice 9, se incluye una lista completa de los medicamentos y las vacunas permitidos y prohibidos.

6.5.1 Corticosteroides orales

Los participantes que toman OCS son elegibles para la aleatorización si los OCS no tuvieron un incremento >5 mg/día de prednisona (o equivalente) en las 4 semanas previas a la aleatorización y se mantuvieron en una dosis estable de OCS de prednisona ≤ 20 mg/día (o equivalente) durante al menos las 2 semanas previas a la aleatorización. Luego de la aleatorización, los participantes se someterán a periodos de estabilidad de los OCS y una disminución gradual de OCS como se describe a continuación y se muestra en la Figura 3. Durante el estudio, el DAAQ revisará la administración de la dosis de OCS del participante, como se describe en la Sección 10.1.4.3.

Figura 3 Disminución gradual de los esteroides del estudio principal



- Se requiere una disminución y reducción de cada una de las actividades durante los períodos de reducción de la dosis, respecto en el caso de un aumento de la dosis, respecto en el caso de una disminución de la dosis.

CDS = corticosteroides orales; Acal = aleatorización

Durante los periodos de disminucion gradual, la dosis de OCS de cada participante DEBE disminuirse una cada visita. EXCEPTO en situaciones de aumento de la actividad de la enfermedad o de persistencia de actividad moderadamente grave o grave de la enfermedad. La disminucion gradual puede iniciarse el dia programado para la visita del estudio en funcion del cuadro clinico y los valores de laboratorio de la visita anterior o en un plazo aproximado de 7 dias despues de la visita del estudio, una vez recibidos los valores de

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

laboratorio actuales. Si se toma la decisión de disminuir gradualmente la dosis de OCS en una visita determinada basándose en el cuadro clínico y en los resultados de laboratorio de la visita anterior, y los resultados de laboratorio realizados en la visita actual muestran un empeoramiento de la actividad de la enfermedad del SLE, se puede revertir la decisión de disminuir la dosis.

Si la decisión del investigador es NO disminuir la dosis de los OCS, la justificación médica debe documentarse en los documentos fuente y en el eCRF para la visita asociada, y el D.AAG debe revisarla.

Los motivos que el investigador considere para no reducir la dosis de OCS pueden ser, entre otros, que el participante experimente un aumento de la actividad de la enfermedad o una persistencia de la actividad moderadamente grave o grave del SLE.

De la aleatorización a la semana 8 (periodo de OCS estables)

Los participantes deben permanecer con una dosis estable de prednisona ≤ 20 mg/día (o equivalente) entre la atorización y la semana 8. La dosis de OCS no debe aumentarse ni disminuir, excepte en situaciones de aumento de la actividad de la enfermedad o de persistencia de actividad moderadamente grave o grave de la enfermedad. Se permite un único incremento de la dosis de esteroides (aumento de prednisona ≤ 5 mg/día [o equivalente] por encima de la dosis de OCS de atorización) entre la atorización y la semana 8, pero se recomienda evitarlo durante la semana anterior a una visita del estudio planificada; la dosis debe disminuirse gradualmente hasta la dosis de OCS del día 1 en un plazo de 7 días.

De la semana 8 a la semana 20 (período de disminución gradual de los OCS)

Una vez concluidas todas las evaluaciones de la visita del estudio y administrada la intervención del estudio, la dosis de OCS de cada participante DEBE disminuirse gradualmente en las visitas de la semana 8, semana 12 y semana 16, EXCEPTO en situaciones de aumento de la actividad de la enfermedad o de persistencia de actividad moderadamente grave o grave de la enfermedad, con el objetivo de llegar a una dosis de OCS ≤ 7.5 mg/día antes de la semana 20.

El cronograma recomendado de disminución gradual de los OCS según la dosis inicial de prednisona se detalla en la Tabla 5.

17/26

Tabla 5 Cronograma recomendado de disminución gradual de los OCS

	Dosis inicial de prednisona	20 mg	17.5 mg	15 mg	12.5 mg	10 mg	7.5 mg	5 mg	De 2.5 mg a 5 mg
Periodo de disminución	Semana 8	15 mg	12.5 mg	10 mg	7.5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	De 0 a 2.5 mg
	Semana 12	12.5 mg	10 mg	7.5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	2.5 mg	De 0 a 2.5 mg
	Semana 16	10 mg	7.5 mg	5 mg	5 mg	De 2.5 a 5 mg	2.5 mg	2.5 mg	De 0 a 2.5 mg
Periodo estable	Semana 20 (Dosis objetivo)								
	Semana 24	7.5 mg	De 5 a 7.5 mg ^a	De 5 a 7.5 mg ^a	5 mg	De 2.5 a 5 mg ^a	2.5 mg	De 0 a 2.5 mg ^a	De 0 a 2.5 mg ^a
	Semana 28 (Eficacia primaria)								

OCS = corticosteroides orales.

a. El participante debe recibir la misma dosis entre la semana 20 y la semana 28.

Entre la semana 8 y la semana 20, un participante que experimente un aumento de la actividad del SLE a causa de la disminución gradual de la dosis de los OCS puede aumentar la dosis hasta llegar a la anterior durante un máximo de 1 semana antes de reanudar el cronograma de disminución gradual, sin que se considere que el participante no responde al tratamiento para la evaluación posterior de la actividad de la enfermedad.

Si la decisión del investigador es NO disminuir la dosis de los OCS, la justificación médica debe documentarse en los documentos fuente y en el eCRF.

Los participantes que comiencen con una dosis inicial de prednisona >7.5 mg/día (o equivalente) y no consigan una disminución gradual ≤ 7.5 mg/día (o equivalente) en la semana 20 se considerarán como participantes que no responden al tratamiento.

De la semana 20 a la semana 28 (periodo de OCS estables)

Los participantes deben permanecer con una dosis estable de prednisona ≤ 20 mg/día (o equivalente) entre la semana 20 y la semana 28 (medición del criterio de valoración principal). La dosis de OCS no debe aumentarse ni disminuirse, excepto en situaciones de empeoramiento o persistencia de actividad moderada o grave de la enfermedad.

De la semana 28 a la semana 44 (periodo de disminución gradual de los OCS)

Una vez concluidas todas las evaluaciones y administrada la intervención del estudio, la dosis de OCS de cada participante DEBE disminuirse gradualmente en las visitas de la semana 28, semana 32, semana 36 y semana 40, excepto en situaciones de aumento de la actividad de la enfermedad o de persistencia de actividad moderadamente grave o grave de la enfermedad. El cronograma de disminución gradual queda a criterio del investigador. Entre la semana 28 y la semana 44, un participante que experimente un aumento de la actividad del SLE a causa de la disminución gradual de la dosis de los OCS puede aumentar la dosis hasta llegar a la

anterior durante un máximo de 1 semana antes de reanudar el cronograma de disminución gradual, sin que se considere que el participante no responde al tratamiento para la evaluación posterior de la actividad de la enfermedad.

De la semana 44 a la semana 52 (periodo de OCS estables)

Los participantes deben permanecer con una dosis estable de prednisona ≤ 20 mg/día (o equivalente) entre la semana 44 y la semana 52. La dosis de OCS no debe aumentarse ni disminuirse, excepto en situaciones de empeoramiento o de persistencia de actividad moderada o grave de la enfermedad.

LTE: de la semana 52 a la semana 104 (periodo de disminución gradual de los OCS)

Una vez concluidas todas las evaluaciones y administrada la intervención del estudio, la dosis de OCS debe reducirse gradualmente para los participantes que reciben prednisona >7.5 mg/día (o equivalente) o según sea clínicamente apropiado en las visitas de la semana 52, semana 64, semana 76 y semana 90, excepto en situaciones de empeoramiento o de persistencia de actividad moderada o grave de la enfermedad.

Aumentos en la dosis de OCS

Aparte del único incremento de dosis de esteroides permitido entre la aleatorización y la semana 8, o de las reversiones de dosis temporales permitidas, si un participante tiene un aumento de la dosis de OCS por razones relacionadas con el SLE en cualquier momento del estudio o si requiere 2 incrementos de dosis de esteroides de 5 mg por encima de la dosis inicial de prednisona (o equivalente) durante los periodos comprendidos entre la selección y la aleatorización. Y entre la aleatorización y la semana 8, se considerará que el participante no responde al tratamiento (consulte la Sección 9.5 para obtener más información detallada).

Después de la visita de la semana 8, los participantes que tengan un aumento de su dosis diaria de OCS >5 mg/día durante un plazo ≥ 1 semana por motivos no relacionados con el SLE podrán continuar en el estudio, pero podrán considerarse como pacientes que no responden al tratamiento para la evaluación posterior de la actividad de la enfermedad (la información detallada se define en el SAP). Se revisarán el cronograma, las dosis y la duración del aumento de los OCS para determinar un posible efecto en las evaluaciones de la eficacia.

6.5.2 Medicamentos de rescate y tratamiento sintomático

Los tratamientos sintomáticos para mitigar los efectos locales observados en el lugar de la administración del tratamiento del estudio (por ejemplo, reacciones en el lugar de la inyección) están permitidos, además de la aplicación de compresas de hielo en el lugar. Estos podrían incluir antiinflamatorios tópicos o sistémicos, acetaminofén, AINE o corticosteroides tópicos de baja potencia. Todo medicamento utilizado debe registrarse en el eCRF.



SWC

El tratamiento para las manifestaciones graves del SLE que derivan en la discontinuación del tratamiento del estudio (Sección 7.1) se debe administrar conforme al tratamiento de referencia local. Todo medicamento utilizado debe registrarse en el eCRF.

6.6 Modificación de la dosis

En este estudio no se modifican las dosis.

6.6.1 Manejo de eventos adversos serios de infección

Interrumpa la intervención del estudio si el participante presenta un SAE de infección. La intervención del estudio puede reiniciarse a criterio del investigador una vez que la infección haya sido tratada con éxito.

6.6.2 Manejo de la infección por COVID-19

Interrumpa la intervención del estudio si un participante tiene un diagnóstico confirmado de infección por COVID-19. La intervención del estudio puede reiniciarse a criterio del investigador una vez que la infección o el síntoma se hayan resuelto.

6.6.3 Manejo de la eosinofilia

En los participantes que tienen un AEC ≤ 650 células μl en la selección

- Si el AEC es >1000 células μl en una visita programada o no programada después de la aleatorización, debe realizarse otro CBC con fórmula leucocitaria antes de la siguiente dosis. Se recomienda realizar el CBC con fórmula leucocitaria cerca del siguiente día de administración de la dosis y al menos 10 días después de la dosis anterior.
- Si el AEC sigue siendo ≥ 1000 células μl , se puede repetir un CBC con fórmula leucocitaria el día de la administración de la dosis o el día previo, antes de la administración de la intervención del estudio.
- Si el AEC sigue siendo >1000 células μl , se debe interrumpir la intervención del estudio. La intervención del estudio puede reiniciarse una vez que el AEC sea ≤ 1000 células μl .

En los participantes que tienen un AEC >650 células μl en la selección

- Si el AEC en una visita programada o no programada después de la aleatorización presenta un aumento de ≥ 500 células μl por encima del valor de selección, deberá realizarse otro CBC con fórmula leucocitaria antes de la siguiente dosis. Se recomienda realizar el CBC con fórmula leucocitaria cerca del siguiente día de administración de la dosis y al menos 10 días después de la dosis anterior.
- Si el AEC sigue siendo >1000 células μl , se puede repetir un CBC con fórmula leucocitaria el día de la administración de la dosis o el día previo, antes de la administración de la intervención del estudio.
- Si el AEC sigue siendo >1000 células μl , se debe interrumpir la intervención del estudio. La intervención del estudio puede reiniciarse una vez que el AEC sea ≤ 1000 células μl .

El síndrome hipereosinofílico y las lesiones en los órganos asociadas a los eosinófilos se describen en el Apéndice 10. Es posible que los cuidadores domiciliarios realicen las extracciones de sangre para el análisis de los eosinófilos siempre que esté permitido por las regulaciones locales.

6.7 Intervención después del final del estudio

No hay una intervención específica del estudio después del final del estudio.

6.8 Divulgación de los insumos clínicos

El centro de llamadas para desenmascaramiento de emergencia utilizará el cronograma de intervención/aleatorización del estudio para desenmascarar a los participantes y desenmascarar la identidad de la intervención del estudio. El centro de llamadas para desenmascaramiento de emergencia solo se debe usar en casos de emergencia (consulte la Sección 8.1.11). Si el centro de llamadas para desenmascaramiento de emergencia no está disponible para un centro determinado en este estudio, se debe utilizar el sistema central electrónico de aleatorización de la intervención (IRT) para desenmascarar a los participantes y desenmascarar la identidad de la intervención del estudio. El Patrocinador no suministrará sobres ni listas con códigos aleatorios/de divulgación con los insumos clínicos.

6.9 Políticas estándares

No corresponde.

MRG
OK

CMS

7 DESCONTINUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO Y RETIRO DEL PARTICIPANTE

7.1 Descontinuación de la intervención del estudio

La descontinuación de la intervención del estudio no representa el retiro del participante del estudio.

Dado que ciertos datos sobre eventos clínicos posteriores a la descontinuación de la intervención del estudio pueden ser importantes para el estudio, estos deben recopilarse durante el último seguimiento programado del participante, incluso cuando el participante haya descontinuado la intervención del estudio. Por lo tanto, se continuará monitoreando en el estudio a todos los participantes que descontinúen la intervención del estudio antes de completar el periodo de tratamiento especificado por protocolo y que participen en las visitas y los procedimientos del estudio según lo especificado en la Sección 1.3 y en la Sección 8.10.5, a menos que el participante se haya retirado del estudio, Sección 7.2.

Los participantes pueden descontinuar la intervención del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo o se les puede descontinuar la intervención del estudio a criterio del investigador si se produjera algún efecto no deseado. Además, el investigador o el Patrocinador pueden descontinuar la intervención del estudio de un participante si la intervención del estudio es inadecuada, si se incumple el plan del estudio o por motivos administrativos y/u otros motivos de seguridad.

Se debe descontinuar la intervención del estudio del participante, pero este debe seguir siendo monitoreado en el estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- El participante o su representante legalmente aceptable solicitan la descontinuación de la intervención del estudio.
- Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.
- El investigador, la subsidiaria de MSD o el centro de llamadas para desamascaramiento de emergencia han realizado el desamascaramiento de la asignación al tratamiento del participante.
- El participante tiene una afección médica o una circunstancia personal que, a juicio del investigador y/o del Patrocinador, lo exponen a un riesgo innecesario si se continúa con la administración de la intervención del estudio.
- La participante tiene una prueba de embarazo en suero con resultado positivo confirmado.
- El participante tiene un AEC >1500 células/μl y presenta síndrome hipereosinofílico confirmado o sospechado o una lesión en los órganos asociada a los eosinófilos. Consulte el Apéndice 10 para obtener más información detallada.
- El participante presenta un aumento moderado persistente en los eosinófilos durante un periodo ≥8 semanas, definido como AEC ≥1500 células/μl en al menos 3 pruebas consecutivas. El intervalo entre las pruebas debe ser de al menos 1 semana.
- El participante tiene un AEC >5000 células/μl en un punto de evaluación único.
- El participante presenta TB activa o latente.
- El participante tiene un diagnóstico de VHB, VHC o infección por VIH.

- El participante tiene un SAE de infección (por ejemplo, sepsis) que no puede controlarse adecuadamente con un tratamiento antimicrobioso.
- El participante tiene cualquier tipo de neoplasia maligna, a excepción del cáncer de piel no melanoma localizado extirpado quirúrgicamente y curado, o del carcinoma *in situ* de cuello uterino.

- El participante tiene un incremento en el intervalo QTe >500 ms o un incremento del QTe >60 ms en comparación con el valor inicial según lo confirmado mediante pruebas repetidas, tal como se describe en la Sección 8.3.3.

- El participante presenta manifestaciones graves del SLE que, a criterio del investigador, requieren un tratamiento como el de la ciclofosfámina, esteroides en dosis altas, plasmáferesis e inmunoglobulina intravenosa que están prohibidos en el estudio.

En el caso de los participantes a los que se les descontinúe la administración de la intervención del estudio, pero que sigan siendo monitoreados en el estudio, se deben completar las visitas y los procedimientos seleccionados, según lo descrito en el SoA y en la Sección 8.10.5.

La descontinuación de la intervención del estudio es "permanente". Una vez que se le descontinúe la intervención del estudio al participante, no se le permitirá reincidir.

7.2 Retiro del participante del estudio

Un participante debe ser retirado del estudio si el participante o su representante legalmente aceptable retiran el consentimiento del estudio.

Si un participante se retira del estudio, ya no recibirá la intervención del estudio ni se le realizará un seguimiento en las visitas programadas del protocolo.

La información específica sobre los procedimientos que deben realizarse en el momento del retiro del participante del estudio, así como la información específica sobre el retiro del participante de la FBR, se describen en la Sección 8.1.10. En la Sección 7.3, se describen los procedimientos que deben realizarse en el caso de que el participante falle reiteradamente a las visitas programadas y/o el centro del estudio no pueda contactar al participante.

Un participante que haya dado su consentimiento para los procedimientos de subpoblación, o su representante legalmente aceptable, puede retirar su consentimiento para la obtención de muestras adicionales de PK/PD/biomarcadores. En la Sección 8.1.10.2, se proporciona la información específica acerca de las actividades que deben realizarse en el momento del retiro de los procedimientos de subpoblación. Retirarse del procedimiento de subpoblación no implica retirarse del estudio. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.



7.3 Pérdida de contacto durante el seguimiento

Si un participante no asiste a la clínica para una visita requerida por el estudio y/o si el centro no puede comunicarse con el participante, se deben realizar los siguientes procedimientos:

- El centro debe intentar comunicarse con el participante y reprogramar la visita a la que no asistió. Si logra comunicarse con el participante, le debe informar sobre la importancia de cumplir con el cronograma de visitas especificado en el protocolo.
- El investigador o la persona designada deben hacer todo lo posible para retomar el contacto con el participante en cada visita a la que no asista (por ejemplo, mediante llamadas telefónicas y/o una carta certificada enviada al último domicilio postal conocido del participante o a través de métodos locales equivalentes). Estos intentos de contacto deben documentarse en el registro médico del participante.

8 EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

- Los procedimientos del estudio y el momento en que deben realizarse se resumen en el SoA.
- Es fundamental que se cumplan los requisitos de diseño del estudio, incluidos los especificados en el SoA, y se requiere dicho cumplimiento para la realización del estudio.
- El investigador es responsable de garantizar que los procedimientos estén a cargo de personal debidamente calificado (mediante formación, capacitación y experiencia). La delegación de responsabilidades del personal del centro del estudio se documentará en la carpeta de archivo del estudio del investigador (o equivalente).
- Un investigador, que es un médico calificado, debe tomar todas las decisiones médicas relacionadas con el estudio.
- Se deben concluir y revisar todas las evaluaciones de la selección para confirmar que los posibles participantes cumplan con todos los criterios de elegibilidad. El investigador llevará un registro de selección para registrar la información de todos los participantes sometidos al procedimiento de selección y para confirmar la elegibilidad o registrar las razones de la falta en la etapa de selección, según corresponda.
- Los procedimientos realizados como parte del tratamiento clínico de rutina del participante (por ejemplo, el hemograma) y obtenidos antes del otorgamiento del consentimiento informado documentado se podrán usar para los fines de la selección o como datos iniciales, siempre y cuando dichos procedimientos cumplan con los criterios especificados en el protocolo y se hayan realizado dentro del plazo especificado en el SoA.
- Es posible que el investigador y/o el Patrocinador consideren necesario realizar evaluaciones/pruebas adicionales por motivos relacionados con la seguridad de los participantes. En algunos casos, dicha evaluación/prueba puede ser de naturaleza posiblemente sensible (por ejemplo, VIH, hepatitis C) y, por lo tanto, las regulaciones locales pueden exigir que se obtenga un consentimiento informado adicional del participante. En estos casos, estas evaluaciones/pruebas se realizarán de acuerdo con dichas regulaciones.
- La cantidad máxima de sangre extraída de cada participante durante el transcurso del estudio no superará el volumen mencionado en el Manual de laboratorio.
- Se podrá repetir la extracción de muestras o se podrán obtener muestras no programadas por razones de seguridad o por problemas técnicos con las muestras.

8.1 Procedimientos generales y administrativos

8.1.1 Consentimiento informado

El consentimiento informado cumplirá con los requisitos del IRB IEC, las leyes y normas aplicables, y los requisitos del Patrocinador. El ICT, cualquier ICT posterior modificado y cualquier información suministrada por escrito al participante deben recibir una aprobación/opinión favorable por parte del IRB IEC antes de su uso.



CMS

Handwritten signature and initials: "HRE" and "Har".

El consentimiento informado proporcionado por el participante (o su representante legalmente aceptable) debe estar documentado en un formulario de consentimiento. El formulario debe incluir el número de protocolo del estudio, el título del protocolo del estudio, la firma fechada y la aceptación del participante (o de su representante legalmente aceptable) y de la persona que lleva a cabo el proceso de consentimiento. Se le entregará al participante (o a su representante legalmente aceptable) una copia del formulario de ICF fechado y firmado antes de la participación en el estudio.

El investigador o la persona designada médicamente calificada (de acuerdo con los requisitos locales) deben obtener el consentimiento informado documentado de cada posible participante (o de su representante legalmente aceptable) antes de su participación en este estudio clínico o en una FBR. Si hay cambios en el estado del participante durante el estudio (por ejemplo, requisitos de salud o de mayoría de edad), el investigador o la persona designada médicamente calificada deben asegurarse de contar con el consentimiento informado documentado adecuado.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.1.1.1 Consentimiento informado general

En el ICF se incluirá información específica sobre el estudio y la población del estudio.

En el caso de que surja nueva información que pueda resultar pertinente para la decisión del participante de continuar participando en el estudio, esta información deberá comunicarse oportunamente al participante o a su representante legalmente aceptable. Esta información se suministrará y documentará mediante un formato de consentimiento modificado o una adenda al formulario de consentimiento original, que contenga la fecha y firma del participante o de su representante legalmente aceptable.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.1.1.2 Consentimiento y obtención de muestras para la investigación biomédica futura

El investigador o una persona designada médicamente calificada le explicará el contenido del consentimiento para la FBR al participante o a su representante legalmente aceptable, responderá todas sus preguntas y obtendrá el consentimiento informado documentado antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con la FBR. Se le entregará al participante una copia del consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con la FBR.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.1.1.3 Consentimiento para subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores

El investigador o una persona designada médicamente calificada le explicará al participante o a su representante legalmente aceptable el contenido del consentimiento para la obtención de muestras adicionales para análisis de PK/PD/biomarcadores, responderá todas sus preguntas

y obtendrá el consentimiento informado documentado antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con la subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores. Se le entregará al participante una copia del consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con la subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.1.2 Criterios de inclusión/exclusión

El investigador o subinvestigador delegado, que es un médico calificado, revisará todos los criterios de inclusión y exclusión en las visitas de selección y aleatorización, como se indica en el SoA (Sección 1.3), para garantizar que el participante cumpla con los requisitos para el estudio.

No se debe aleatorizar a los participantes en el estudio hasta que el DAAAG confirme mediante el RT que el diagnóstico de SLE y la actividad de la enfermedad evaluada por el investigador cumplen con los criterios de admisión del SLE (Sección 10.1.4.3).

8.1.3 Tarjeta de identificación del participante

Todos los participantes recibirán una tarjeta de identificación del participante que los identifique como participantes de un estudio de investigación. La tarjeta contendrá información de contacto del centro del estudio (incluidos los números telefónicos directos) para ser utilizados en caso de emergencia. Inmediatamente después de que el participante haya otorgado su consentimiento informado documentado, el investigador o la persona designada calificada le entregará una tarjeta de identificación del participante. En el momento de la aleatorización de la intervención, el personal del centro agregará el número de tratamiento/aleatorización a la tarjeta de identificación del participante.

La tarjeta de ID del participante también contiene información de contacto del centro de llamadas para desensamblamiento de emergencia, de modo que un profesional de la salud pueda obtener información sobre la intervención del estudio en situaciones de emergencia en las que no esté disponible el investigador.

Durante la LITE, los participantes que completan el estudio principal con la intervención del estudio recibirán una nueva tarjeta de identificación del participante en la visita 18, y el nuevo número de aleatorización se agregará a la nueva tarjeta de identificación del participante. En este momento, se debe recoger la tarjeta de identificación del participante del estudio principal.

8.1.4 Antecedentes médicos

El investigador o la persona designada calificada obtendrán antecedentes médicos en la visita de selección. Se les pedirá a los participantes que proporcionen información sobre afecciones previas o concomitantes, alergias a fármacos y cirugías. Además, se obtendrá una ficha completa de antecedentes médicos sobre el SLE.

Los hallazgos clínicamente significativos en el examen físico, las pruebas de laboratorio, los ECG y otras evaluaciones físicas durante la selección deben incluirse en los antecedentes



5002

médicos. Los cambios clínicamente significativos de la evaluación de la selección durante el estudio deben registrarse como AE.

8.1.5 Revisión de los medicamentos previos y concomitantes

8.1.5.1 Medicamentos previos

El investigador o la persona designada calificada revisarán el uso de los medicamentos previos, incluido cualquier requisito de reposo farmacológico especificado en el protocolo (Tabla 2, Sección 6.5 y Apéndice 9), y registrarán los medicamentos previos que el participante tomó dentro de las 10 semanas anteriores a la primera dosis de la intervención del estudio.

8.1.5.2 Medicamentos concomitantes

El investigador o la persona designada calificada registrarán los medicamentos que el participante haya tomado, si tomó alguno, durante el estudio. Los medicamentos concomitantes, los tratamientos y los productos prohibidos indicados en la Sección 5.2 (Tabla 2), la Sección 6.5 y el Apéndice 9, no deben administrarse desde el período indicado antes de la aleatorización hasta la última dosis de la administración de la intervención del estudio.

8.1.6 Asignación del número de selección

Todos los participantes que hayan dado su consentimiento recibirán un número único de selección que se utilizará para identificar al participante en todos los procedimientos que tengan lugar antes de la aleatorización. A cada participante se le asignará solo 1 número de selección. Los números de selección no deben volver a utilizarse para participantes diferentes.

Cualquier participante que pase por el proceso de selección varias veces conservará el número de selección original asignado en la visita de selección. La información específica sobre los requisitos de las visitas de selección/reselección se encuentra en la Sección 8.10.1. Se podrán recopilar los registros de selección previos al estudio para su revisión por parte del Patrocinador. Si corresponde, se eliminará toda información que permita identificar al participante.

8.1.7 Asignación del número de aleatorización

Todos los participantes elegibles serán asignados de forma aleatoria y recibirán un número de tratamiento/aleatorización. El número de tratamiento/aleatorización identifica al participante en todos los procedimientos que se realicen después de la aleatorización del tratamiento. Una vez que se asigna un número de tratamiento/aleatorización a un participante, ese número no puede volver a asignarse a otro participante.

Durante la LTE (visita 18), los participantes que fueron aleatorizados para recibir placebo durante el estudio principal se aleatorizarán nuevamente en una proporción 1:1 para recibir 3 mg del MK-6194 Q2W o Q4W (Sección 4.3) mediante un sistema de IRT y recibirán un

nuevo número de aleatorización. Los participantes que fueron asignados a la rama de 3 mg del MK-6194 Q2W o Q4W durante el estudio principal y con el fin de mantener el enmascaramiento también recibirán números de aleatorización nuevos, pero continuarán con el mismo régimen durante la LTE.

8.1.8 Registro de las visitas en el sistema de IRT, aleatorización con el sistema de IRT y entrega de la intervención del estudio

El investigador (o la persona designada) registrará al participante en el sistema de IRT en las visitas especificadas en el SoA. A los participantes que cumplan con todos los criterios de admisión, incluidos el diagnóstico de SLE y los criterios de actividad de la enfermedad evaluados por el investigador y confirmados por el DAG, se les asignará un número de aleatorización mediante IRT en la visita 2 (día 1). A los participantes que completen el estudio principal con la intervención del estudio y continúen en la LTE se les asignará un nuevo número de aleatorización mediante IRT en la visita 18 (Secciones 1.3.3 y 8.1.7). El sistema de IRT gestionará la estratificación de los participantes, como se indica en la Sección 6.3.2, y la realeatorización durante la LTE de la rama del placebo, como se indica en la Sección 6.3.1.

Los participantes que no cumplan con los criterios de elegibilidad se ingresarán en el sistema de IRT como fallas en la etapa de selección. El sistema de IRT también se usará para identificar los insumos de la intervención del estudio que se les entregarán a los participantes en las visitas especificadas en el SoA. La información detallada sobre el sistema de IRT se proporcionará en un manual aparte.

El sistema de IRT se usará para gestionar el cierre de la participación en la visita de descontinuación o en la visita de la semana 104.

8.1.9 Administración de la intervención del estudio

Se recomienda la autoadministración de la intervención del estudio. Sin embargo, también se permite que el personal del centro o un cuidador ayudante en el hogar familiar administre la intervención del estudio (consulte el Apéndice 7 para ver los requisitos específicos de cada país). La autoadministración debe realizarse en una de las zonas lugares de inyección aprobados, como se indica en las "Instrucciones de uso del MK-6194" que se le proporcionan al participante. Se les indicará a todos los participantes que NO deben inyectarse en un área inflamada. Los participantes recibirán información sobre la técnica adecuada de autoadministración. Además, se les aconsejará que revisen las "Instrucciones de uso del MK-6194" antes de su primera inyección. Si es necesario, se les volverá a enseñar la técnica en visitas posteriores.

En la Sección 6.2.2 se proporciona información sobre la manipulación, el almacenamiento y la contabilización adecuados de la intervención del estudio.

8.1.9.1 Momento de la administración de la dosis

Cuando tenga programada una visita al centro del estudio, la autoadministración de la intervención del estudio debe hacerse en el centro *déspués* de haber realizado todos los

Handwritten signature and initials: "Hand" and "HRC".



Handwritten initials: "CMS".

procedimientos requeridos. No se requiere una dosis supervisada, a menos que se especifique en el SoA. (Sección 1.3). Para mantener el enmascaramiento, todos los participantes deben administrarse las dosis de la intervención del estudio aproximadamente cada 14 días (y con un mínimo de ≥ 10 días de diferencia). Los participantes de la rama de 3 mg del MK-6194 Q4W alternarán el placebo y el MK-6194 Q2W de forma ciego. Se les proporcionarán a los participantes suministros de la intervención del estudio suficientes para permitir la autoadministración de las dosis requeridas entre las visitas clínicas. Se les indicará a los participantes que revisen las "instrucciones de uso del MK-6194" en el momento de administrarse las inyecciones de la intervención del estudio en el hogar.

Además, se deberá informar al Patrocinador si los participantes no se colocan ≥ 2 inyecciones consecutivas (Sección 6.4).

8.1.9.2 Entrega o devolución de la intervención del estudio

Se le brindará a cada participante las jeringas precargadas de la intervención del estudio en los momentos descritos en el SoA. Todas las jeringas precargadas de la intervención del estudio usadas (y sin usar, según corresponda) deben devolverse al final de cada visita del estudio, como se indica en el SoA. Los centros del estudio llevarán un registro de las jeringas devueltas para evaluar el cumplimiento de la administración de la intervención del estudio.

8.1.9.3 Capacitación o nueva capacitación para el participante sobre la autoadministración de la intervención del estudio

El personal del estudio adecuado capacitará a todos los participantes y/o cuidadores/ayudantes en el hogar familiares en la técnica adecuada para administrar la intervención del estudio antes de la primera inyección del participante (consulte el Apéndice 7 para ver los requisitos específicos de cada país). La capacitación o la nueva capacitación sobre la autoadministración de la intervención del estudio tendrá lugar durante las visitas del estudio marcadas en el SoA y en otras visitas según sea necesario (consulte la Sección 8.1.9). Los participantes recibirán instrucciones por escrito y se les indicará que revisen las "instrucciones de uso del MK-6194" antes de autoadministrarse la intervención del estudio.

Se les indicará a las personas responsables de administrar la intervención del estudio que NO deben inyectarla en un área inflamada.

8.1.9.4 Dosis supervisada

El investigador o el personal del estudio deben presenciar y documentar la administración de la intervención del estudio durante las visitas específicas, como se describe en el SoA. La autoadministración de la intervención del estudio por parte del participante o la administración por parte de un cuidador/ayudante en el hogar/familiar debe hacerse luego de que finalicen todos los procedimientos del estudio, incluida la obtención de todas las muestras de sangre, excepto la obtención de muestras para análisis de PK en las visitas 3 y 8 (consulte el Apéndice 7 para ver los requisitos específicos de cada país). Los participantes registrarán la administración de la dosis en el registro de recordatorio para el participante.

El personal del centro del estudio se asegurará de que la técnica de autoadministración sea adecuada.

Además, en los días de visita del estudio en los que no se requiere que la dosis sea presenciada por el investigador y/o el personal del estudio, se prefiere la administración en el centro del estudio (ya sea por el participante o por el cuidador/familiar/personal del centro), pero esto no es obligatorio (consulte el Apéndice 7 para ver los requisitos específicos de cada país).

8.1.9.5 Recordatorio de la administración de la dosis

Registro de recordatorio para el participante

Se brindará a cada participante aleatorizado un registro de recordatorio para el participante impreso para documentar la administración de la intervención del estudio (cada dosis administrada), cualquier reclamo o enfermedad, y cualquier medicamento nuevo que tome entre las visitas del estudio. Se les explicará a los participantes cómo utilizar y completar el registro de recordatorio para el participante en las visitas indicadas en el SoA.

Se les debe indicar a los participantes que lleven su registro de recordatorio para el participante completo a cada visita del estudio. En la próxima visita, el investigador y/o la persona designada revisarán con el participante el registro de recordatorio para el participante para comprobar su exactitud, y el participante deberá corregir cualquier error o discrepancia según las GCP (una línea tachada con las iniciales y la fecha del cambio). Luego el investigador y/o la persona designada recogerán los registros de recordatorio de los participantes en las visitas descritas en el SoA. La información registrada en el registro de recordatorio para el participante se utilizará para ayudar al investigador (y/o a la persona designada) a evaluar el cumplimiento de la intervención del estudio, identificar posibles AE y determinar si se tomó algún medicamento concomitante. Los datos aplicables del estudio se registrarán en el eCRF correspondiente.

Llamada telefónica de recordatorio para el participante

Se realizarán llamadas telefónicas para evaluar el cumplimiento de la administración de la intervención del estudio fuera de la clínica en las visitas específicas indicadas en el SoA (Sección 1.3). Durante la llamada telefónica, también se revisará la información de AE y medicamentos concomitantes. Se recomienda realizar llamadas telefónicas de recordatorio adicionales si un participante no cumplió con la administración de la intervención del estudio o cuando el centro del estudio lo considere necesario.

8.1.10 Descontinuación y retiro

Los participantes que descontinúen la intervención del estudio antes de completar el período de tratamiento tendrán una visita de descontinuación. Además, se les debe incentivar para que continúen el seguimiento durante las visitas restantes del estudio hasta el final del período del estudio en el que descontinuaron la dosis, como se indica en el SoA y en la Sección 8.10.5.



SSW

A los participantes que se retiren del estudio se les debe insistir para que completen todas las actividades programadas correspondientes para la visita de discontinuación en el momento del retiro. Se seguirá la evolución de todos los AE presentes en el momento del retiro, de acuerdo con los requisitos de seguridad presentados en la Sección 8.4.

8.1.10.1 Retiro de la investigación biomédica futura

Los participantes pueden retirar su consentimiento para la FBR. Los participantes podrán retirar su consentimiento en cualquier momento comunicándose con el investigador del estudio. Si los registros médicos del estudio aún están disponibles, el investigador se pondrá en contacto con el Patrocinador por medio de la dirección de correo designada a tal efecto (clinicalspecimenmanagement@MSD.com). Posteriormente, se retirará el consentimiento del participante para la FBR. El Patrocinador enviará una carta al investigador para confirmar el retiro del consentimiento. Es responsabilidad del investigador confirmar al participante el retiro. Todos los análisis que estén en curso en el momento de la solicitud de retiro o que se hayan realizado antes de que el Patrocinador reciba dicha solicitud, se seguirán utilizando como parte de los datos y resultados del estudio de investigación general. No se realizarán análisis nuevos después de recibir la solicitud.

Si los registros médicos del estudio ya no se encuentran disponibles (por ejemplo, si las autoridades regulatorias ya no exigen al investigador que conserve los registros del estudio) o si se hubieran anonimizado por completo las muestras, ya no existirá relación alguna entre la información personal del participante y sus muestras. En este caso, no se podrá procesar la solicitud de retiro de muestras.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.1.10.2 Retiro del consentimiento para la obtención de muestras adicionales de la subpoblación para análisis de PK, PD y biomarcadores

Los participantes podrán retirar su consentimiento para los procedimientos de la subpoblación en cualquier momento comunicándose con el investigador del estudio. Todos los análisis que estén en curso en el momento de la solicitud de retiro o que se hayan realizado antes de que el Patrocinador reciba dicha solicitud, se seguirán utilizando como parte de los datos y resultados del estudio de investigación general. No se realizarán análisis nuevos después de recibir la solicitud. En la Sección 8.10.5, se proporciona la información específica acerca de las actividades que deben realizarse en el momento del retiro de los procedimientos de la subpoblación. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.1.11 Enmascaramiento/desenmascaramiento de los participantes

LA INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO SI REVELARÁ ÚNICAMENTE SI ES NECESARIO PARA EL BIENESTAR DEL PARTICIPANTE. SE DEBE HACER TODO LO POSIBLE PARA EVITAR EL DESENMASCARAMIENTO

En situaciones de emergencia donde el investigador o la persona designada médicamente calificada (de acuerdo con los requisitos locales) necesiten identificar la intervención utilizada por un participante y/o la dosis administrada, estas personas se comunicarán telefónicamente con el centro de llamadas para desenmascaramiento de emergencia y solicitarán el desenmascaramiento de emergencia. Conforme a lo solicitado por el investigador o la persona designada médicamente calificada, el centro de llamadas para desenmascaramiento de emergencia le suministrará la información de inmediato y notificará el desenmascaramiento al Patrocinador. Antes de comunicarse con el centro de llamadas para desenmascaramiento de emergencia a fin de solicitar el desenmascaramiento de la asignación de la intervención de un participante, el investigador, que es un médico calificado, debe hacer lo posible por registrar la intensidad de los AE observados, la relación con la intervención del estudio, el motivo de la solicitud, etc., en el registro médico. Si no es posible registrar esta evaluación en el registro médico antes del desenmascaramiento, no se debe demorar el desenmascaramiento.

En caso de que se haya realizado el desenmascaramiento, se deberán documentar las circunstancias en torno al desenmascaramiento (por ejemplo, la fecha, el motivo y la persona que realiza el desenmascaramiento) de manera oportuna y notificarle al director clínico del Patrocinador lo antes posible.

Luego de que se produzca un desenmascaramiento de emergencia, se puede realizar el desenmascaramiento para el investigador, el personal del centro y el personal del Patrocinador a fin de que se le pueda proporcionar al participante una atención médica de seguimiento adecuada.

Los participantes cuya asignación de tratamiento haya sido desenmascarada por el investigador o la persona designada médicamente calificada y/o el médico tratante ajeno al estudio deben discontinuar la intervención del estudio, pero deben seguir siendo monitoreados en el estudio.

Además, el investigador o la persona designada médicamente calificada deben ingresar al sistema de IRT y realizar el desenmascaramiento en dicho sistema para actualizar la distribución del fármaco. Si el centro de llamadas para desenmascaramiento de emergencia no estuviese disponible para un centro determinado en este estudio, se deberá usar el sistema de IRT para el desenmascaramiento de emergencia si esto fuera necesario para la seguridad del participante.

Al final del estudio, los sobres o listas de códigos aleatorios/divulgación y los registros de desenmascaramiento se deben devolver al Patrocinador o a la persona designada.

8.1.12 Calibración del equipo

El investigador o la persona designada calificada tienen la responsabilidad de garantizar que todo dispositivo o instrumento utilizado para una evaluación prueba clínica durante un estudio clínico, que suministre información acerca de los criterios de inclusión/exclusión y/o los parámetros de seguridad o eficacia, esté adecuadamente calibrado y/o tenga un correcto mantenimiento para garantizar que los datos obtenidos sean confiables y/o reproducibles.

La documentación de la calibración del equipo se debe conservar como documentación fuente en el centro del estudio.

8.1.13 Subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores

En centros seleccionados, se obtendrán muestras para los análisis de PK/PD/biomarcadores, aproximadamente, de 15 participantes por cada rama de tratamiento, como se indica en el SoA, además de las muestras enumeradas en los SoA del estudio principal y de la LITE (Sección 1.3).

El propósito de la subpoblación es proporcionar medidas de PK y PD adicionales que permitan una caracterización más integral de la relación PK-PD del MK-6194. Las muestras adicionales para PD y biomarcadores se obtienen para llevar a cabo evaluaciones de las Treg y otros biomarcadores en más puntos de evaluación a fin de permitir un mejor entendimiento de las respuestas de PD y biomarcadores al MK-6194 en participantes con SLE. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.2 Evaluaciones de la eficacia

8.2.1 PRO

En la aleatorización (visita 2), después de confirmar la elegibilidad, el personal del centro capacitará a los participantes en el uso de una tableta electrónica para completar el PRO. Los participantes deberán usar la tableta electrónica proporcionada para completar los cuestionarios de manera independiente en el centro del estudio.

Los PRO que se mencionan a continuación deberán completarse durante las visitas indicadas en el SoA y en el siguiente orden:

- FACIT- FATIGUE
- LupusQoL
- NRS para medir la intensidad del dolor
- EQ-5D-5L

Todos los PRO deberán completarse *antes* de las pruebas de laboratorio o de cualquier otro procedimiento para medir la eficacia y la seguridad, excepto en la visita 2 (aleatorización) cuando los PRO pueden completarse después de confirmar la elegibilidad. Esto es importante para mantener un orden y así reducir el riesgo de sesgo debido a las interacciones con el personal del estudio y/o las molestias durante el procedimiento que puedan afectar la percepción de los participantes sobre su estado de salud.

El personal del estudio deberá garantizar que todos los PRO se completen durante las visitas adecuadas. La información detallada adicional sobre cómo completar los PRO se proporciona en un manual aparte.

8.2.1.1 FACIT-FATIGUE

FACIT-FATIGUE mide la fatiga física y mental percibida por el paciente. Es una escala unidimensional de 13 elementos que arroja un puntaje total; los puntajes más altos indican una mejor HRQL (menos fatiga) [Kendras-Baum, R., *et al.*, 2021].

8.2.1.2 LupusQoL

LupusQoL se divide en 8 escalas con puntuación individual; no se calcula una valoración global. Los conceptos de las escalas son los siguientes: salud física (8 elementos), salud emocional (6 elementos), imagen corporal (5 elementos), dolor (3 elementos), planificación (3 elementos), fatiga (4 elementos), relaciones íntimas (2 elementos) y carga para el resto (3 elementos). Los puntajes más altos indican una mejor HRQL [McElhorne, K., *et al* 2007].

8.2.1.3 NRS para medir la intensidad del dolor

La NRS para medir la intensidad del dolor consiste en una NRS de 11 puntos para un solo elemento que mide la intensidad del dolor percibida por el paciente durante la semana anterior. Las opciones de respuesta tienen un intervalo de 0 a 10, en el que 0 equivale a "Sin dolor" y 10 equivale a "El peor dolor que pueda imaginar".

8.2.1.4 EQ-5D-5L

Cada dominio del EQ-5D-5L se mide utilizando una opción de respuesta de 5 niveles (sin problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves y problemas extremos). Los puntajes resumidos se calcularán a partir de los puntajes de los 5 dominios de acuerdo con las instrucciones de puntajes del grupo de EuroQol y los conjuntos de valores de EQ-5D-5L para EE. UU. y Europa. Los puntajes tienen un intervalo que va de 1,00 para una salud perfecta a 0,00 para la muerte. La VAS del EQ-5D incluida en el EQ-5D-5L registra el estado de salud valorado por el propio participante en una VAS vertical de 20 cm con puntos de referencia que van desde 100, "la mejor salud imaginable", hasta 0, "la peor salud imaginable". La VAS no está incluida en el cálculo del valor de utilidad. El EQ-5D-5L está disponible en más de 60 traducciones con validez, confiabilidad y capacidad de respuesta establecidas [Pickard, A. S., *et al* 2007] y es apropiado para una amplia gama de afecciones de salud y tratamientos [EuroQol Research Foundation 2019] [Herdman, M., *et al.*, 2011]. Las estimaciones de diferencia mínimamente importantes para el índice de estado de salud mediante EQ-5D oscilan entre 0,03 y 0,05 [McClure, N. S., *et al* 2018].

8.2.2 ClinRO

El investigador o una persona designada médicamente calificada debe completar las evaluaciones de los ClinRO en las visitas que se indican en el SoA (Sección 1.3). Para mantener la consistencia, es preferible, pero no necesario, que el mismo calificador realice estas evaluaciones a cada participante en todas las visitas.

Durante la visita de selección, los ClinRO deben completarse antes de la confirmación del DAAG.



SW2

En las visitas que se indican en el SoA, se deben completar los siguientes ClinRO:

- SLEDAI híbrido
- BIL-AG 2004
- SFI modificado
- PGA
- CLASI
- Recuento de 28 articulaciones
- SLICC/ACR DI

Se proporciona información adicional en un manual aparte y en la Sección 4.2.1.1.

8.3 Evaluaciones de la seguridad

Se proporciona información con respecto a los procedimientos/las evaluaciones de seguridad específicos que deben realizarse en este estudio. En el Manual del laboratorio, se incluye la cantidad total de sangre/t Tejido que se extraerá/obendrá durante el desarrollo del estudio (desde las visitas previas hasta las posteriores al estudio), incluidos los volúmenes aproximados de sangre/t Tejido extraídos obtenidos por visita y por tipo de muestra, por participante.

En el SoA se proporcionan los puntos de evaluación planificados para todas las evaluaciones de seguridad.

8.3.1 Exámenes físicos

Un investigador o una persona designada médicamente calificada (de acuerdo con los requisitos locales) llevará a cabo un examen físico completo, según las normas institucionales en las visitas enumeradas en el SoA.

El examen físico completo se debe basar en los siguientes sistemas orgánicos: **apariciencia** general, cabeza (inspección bucal, oídos, nariz y garganta), sistema respiratorio (examen de los pulmones por auscultación/estoscopia), sistema cardiovascular (examen del corazón por auscultación/estoscopia), abdomen, sistema musculoesquelético, sistema neurológico, ganglios linfáticos y piel que incluye el cuero cabelludo (alopecia, erupción cutánea y lugar de la inyección). Se pueden examinar otros sistemas del cuerpo, a criterio del investigador.

La estatura y el peso corporal se medirán y registrarán conforme al SoA, y los pacientes deberán quitarse antes el calzado o los abrigos.

Los hallazgos físicos en la selección se registrarán como antecedentes médicos. Los hallazgos anormales que empeoran con respecto a un hallazgo inicial o cualquier hallazgo anormal nuevo de otras visitas se registrarán como un AE.

Un investigador o una persona designada médicamente calificada (de acuerdo con los requisitos locales) llevará a cabo un examen físico dirigido y breve, según las normas institucionales, en las visitas enumeradas en el SoA.

Se puede realizar un examen físico (completo o limitado, según el criterio del investigador) en una visita no programada si el investigador lo considera necesario. Los investigadores deben prestar especial atención a los signos clínicos relacionados con enfermedades serias anteriores.

8.3.2 Signos vitales

- Se medirá la temperatura, la FC y la PA en todas las visitas indicadas en el SoA. Además, se registrará la FR en visitas específicas indicadas en el SoA. Se debe usar el mismo método para todas las mediciones con cada persona que participa.
- Los valores de la PA y la FC se obtendrán en posición sentada luego de que el participante haya hecho reposo unos minutos.
- Los signos vitales se deben medir *después* de completar los PRO y *antes* de la extracción de sangre para las pruebas de laboratorio.

8.3.3 Electrocardiogramas

Un investigador o una persona designada médicamente calificada (de acuerdo con los requisitos locales) realizarán y revisarán un ECG de 12 derivaciones según se describe en el SoA usando un equipo de ECG que calcula automáticamente la FC y mide los intervalos de PR, QRS, QT y QTc. Es posible que el investigador o la persona designada médicamente calificada realicen una sobrelectura de los ECG si se sospecha del artefacto. Los ECG se deben realizar luego de que el participante haya reposado tranquilamente durante al menos 5 minutos. Consulte el Apéndice 10.3.2 para obtener información sobre la evaluación de los hallazgos posiblemente significativos.

La fórmula de corrección que se debe utilizar para el intervalo QTc es la de Fridericia (QT/RR^{1/3}).

Si se demuestra que un participante tiene un incremento en el intervalo QTc >500 ms o una prolongación >60 ms en comparación con la evaluación inicial, el ECG se debe repetir 2 veces más con, al menos, 1 minuto de diferencia en la visita clínica. La mediana del valor del intervalo QTc de los 3 ECG representará el valor en ese punto de evaluación. Si la prolongación del intervalo QTc cumple con los criterios para la discontinuación del participante (consulte la Sección 7.1), se debe discontinuar al participante de la intervención del estudio, se lo debe derivar al profesional de la medicina apropiado para su tratamiento y se debe informar como un AE.

El investigador es responsable de conservar todas las copias de los informes del ECG.

MRG

Handwritten signature

8.3.4 Evaluaciones clínicas de laboratorio de la seguridad

Consulte el Apéndice 2 para obtener una lista de las pruebas clínicas de laboratorio que deben realizarse y el SoA para conocer el momento y la frecuencia con que deben realizarse.

- El investigador o una persona designada, médicamente calificada (de acuerdo con los requisitos locales) deben revisar el informe de laboratorio, documentar esta revisión y registrar cualquier cambio clínicamente pertinente que se produzca durante el estudio en la sección de AE del CRF. Los informes de laboratorio deben archivarse junto con los documentos fuente. Los hallazgos de laboratorio anormales de importancia clínica son aquellos no asociados a la enfermedad subyacente, a menos que el investigador determine que son más graves de lo esperado para la afección del participante.

- Todas las evaluaciones de laboratorio exigidas por el protocolo, según lo establecido en el Apéndice 2, deben llevarse a cabo de acuerdo con el Manual del laboratorio y el SoA.

- Si los valores de las evaluaciones de laboratorio no especificadas en el protocolo realizadas en el laboratorio local de la institución requieren un cambio en el monitoreo de las participantes del estudio o son considerados clínicamente significativos por el investigador (por ejemplo, SAE, AE o modificación de la dosis), los resultados se deben registrar en el CRF apropiado (por ejemplo, SI, AB).

- En el caso de las pruebas de laboratorio con valores anormales considerados clínicamente significativos durante la participación en el estudio o dentro de los 28 días posteriores a la última dosis de intervención del estudio, se deberá hacer todo lo posible por repetir las evaluaciones hasta que los valores se normalicen o vuelvan a los valores iniciales, o si se establece un nuevo valor inicial según lo determine el investigador.

8.3.5 Pruebas de embarazo

- Pruebas de embarazo:

- Los requisitos de pruebas de embarazo para la inclusión en el estudio se describen en la Sección 5.1.

- Las pruebas de embarazo (en orina y/o suero) deben realizarse conforme a los SoA en las visitas especificadas durante la intervención. Antes de la administración de la intervención del estudio, se debe confirmar que la prueba de embarazo sea negativa.

- Si el investigador lo considera necesario o según lo requieran las regulaciones locales, se podrán realizar pruebas de embarazo adicionales en orina o en suero para determinar la ausencia de embarazo en cualquier momento mientras la participante forme parte del estudio.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.3.6 Prueba de TB

Se les realizarán a los participantes pruebas de detección de TB mediante la prueba QFT o una prueba equivalente, como se indica en el criterio 15 de elegibilidad para la prueba de detección de la TB (Sección 5.2). La prueba QFT o su equivalente deben ser realizadas e

interpretadas por personal capacitado y autorizado. Si esta prueba se realiza en un sitio distinto del centro del investigador, los resultados deberán presentarse por escrito, como documentación fuente.

Consulte el Manual del laboratorio para acceder a cualquier información adicional sobre el procesamiento y las instrucciones de envío.

Los participantes con antecedentes de TB en el momento de la selección no deben volver a realizarse la prueba de TB durante la LITE.

8.3.7 Radiografía de tórax

Si la autoridad sanitaria local y el IRB/IEC lo permiten, se obtendrá una radiografía de tórax, como se indica en los SoA, para detectar la TB (consulte el criterio de exclusión en la Sección 5.2). La radiografía de tórax se debe centrar en identificar las alteraciones que sugieran la presencia de TB. Se recomienda una radiografía de tórax posteroanterior. Sin embargo, se deben seguir las pautas locales (consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país).

Una persona designada médicamente calificada debe realizar la lectura y la evaluación de las radiografías de tórax. Los resultados deben estar dentro de los límites normales o no deben ser clínicamente significativos para el enrolamiento en el estudio. El investigador es responsable de conservar toda la documentación fuente.

8.3.8 Pruebas de VHB, VHC y VIH

Se les realizarán a los participantes pruebas de detección de VHB, VHC y VIH, como se indica en los SoA. Consulte el criterio de elegibilidad para las pruebas de detección del VHB/VHC/VIH (Sección 5.2) para determinar si es necesario realizar más pruebas o si el participante es elegible para el estudio. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.3.9 Fotografía

Se tomarán fotografías de la erupción cutánea y/o alopecia que sugieran ser atribuibles al SLE del participante solo durante el estudio principal utilizando la tabla electrónica proporcionada. Se requerirán fotografías iniciales durante el estudio principal si hay alopecia y/o erupción cutánea en el momento de la selección o si estas son de reciente aparición después de la selección. Se requerirán fotografías de seguimiento adicionales durante el estudio principal en los puntos de evaluación indicados en el SoA a la resolución.

Las fotografías se requerirán en el momento de la resolución del evento si la resolución ocurre durante el estudio principal y pueden tomarse en una visita no programada si la resolución ocurre antes de un punto de evaluación indicado en el SoA. No se requerirán fotografías en los puntos de evaluación del estudio principal después de que se hayan tomado las fotografías de la resolución, excepto que haya una aparición reciente. Si hay una aparición reciente, se volverán a requerir fotografías en los puntos de evaluación del estudio principal, como se indica en el SoA, hasta la resolución. No se requerirán fotografías en la LITE en el caso de una aparición reciente o si no se resolvió un evento que comenzó durante el estudio principal.



SW2

Las fotografías serán anonimizadas, en la medida de lo posible, para proteger la identidad del participante. En un manual aparte, se proporcionarán instrucciones adicionales.

Las fotografías tomadas durante el estudio principal pueden ser revisadas por el DAAG conforme a los propósitos descritos en la Sección 10.1.4.3 o incluidas en el CSR y en otras publicaciones, pero no se utilizarán para evaluaciones formales de la eficacia.

8.4 Eventos adversos, eventos adversos serios y otros eventos de seguridad notificables

Las definiciones de un AE o SAE, así como el método para registrar, evaluar y determinar la causalidad de AE y SAE y los procedimientos para completar y transmitir informes de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables se encuentran en el Apéndice 3.

Los eventos adversos, los SAE y otros eventos de seguridad notificables serán informados por el participante (o, cuando corresponda, por un cuidador, reemplazante o el representante legalmente autorizado del participante).

El investigador y cualquier persona designada son los responsables de detectar, documentar e informar los eventos que cumplen con la definición de AE o SAE, así como de otros eventos de seguridad notificables. Los investigadores deben documentar si un SAE está asociado a un error de medicación, uso indebido o abuso.

Los investigadores tienen la responsabilidad de realizar el seguimiento de los AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables para conocer su desenlace clínico según la Sección 8.4.3. El investigador, que es un médico calificado, evaluará los eventos que cumplen con la definición de un AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables en lo que respecta a seriedad, intensidad/toxicidad y causalidad.

8.4.1 Periodo y frecuencia para obtener información de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables

Todos los AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables que se presenten después de que el participante otorgue el consentimiento informado documentado, pero antes de la aleatorización de la intervención, deben ser informados por el investigador si el participante recibe un periodo de preclusión con placebo o preclusión con otro tratamiento, si el evento causa su exclusión del estudio o es el resultado de una intervención especificada en el protocolo, incluidos, entre otros, el periodo de reposo farmacológico o la discontinuación del tratamiento habitual, de la dieta o de un procedimiento.

Desde el momento de la aleatorización de la intervención hasta 28 días después del cese del tratamiento, el investigador debe informar todos los AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables.

Además, si se considera que el evento está relacionado con la intervención del estudio, se debe informar de inmediato al Patrocinador todo SAE que haya llamado la atención del investigador en cualquier momento fuera del periodo especificado en el párrafo anterior.

Los investigadores no están obligados a buscar activamente información sobre AE, SAE u otros eventos de seguridad notificables en participantes del estudio. Sin embargo, si el investigador toma conocimiento de algún SAE, incluida una muerte, en cualquier momento después de que un participante dejó de formar parte del estudio y considera que el evento está razonablemente relacionado con la intervención del estudio o la participación en el estudio, debe notificar al Patrocinador de inmediato.

Todos los AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables iniciales y de seguimiento se registrarán y notificarán al Patrocinador o a la persona designada dentro de los plazos indicados en la Tabla 6.

Excepción: una prueba de embarazo positiva en el momento de la selección inicial no es un evento notificable, a menos que la participante haya recibido la intervención del estudio.

Tabla 6 Periodos y plazos de notificación de eventos adversos y otros eventos de seguridad notificables

Tipo de evento	Periodo de notificación: desde la aleatorización/ asignación hasta el periodo de seguimiento especificado por el protocolo	Periodo de notificación: desde la aleatorización/ asignación hasta el periodo de seguimiento especificado por el protocolo	Periodo de notificación: después del periodo de seguimiento especificado en el protocolo	Plazo para notificar el evento y brindar información de seguimiento al Patrocinador
NSAE	Notificar si sucede lo siguiente: - Se debe a una intervención - Especificada por el protocolo. - Causa la exclusión. - El participante está en un periodo de preclusión con placebo u otro tratamiento de preclusión.	Notificar todos	No se requiere.	Conforme a las pautas de ingreso de datos.
SAE	Notificar si sucede lo siguiente: - Se debe a una intervención - Especificada por el protocolo. - Causa la exclusión. - El participante está en un periodo de preclusión con placebo u otro tratamiento de preclusión.	Notificar todos	Notificar si sucede lo siguiente: - Está relacionado con el fármaco/ la vacuna. - Seguimiento en curso hasta el resultado.	Dentro de las 24 horas de tomar conocimiento del evento

MRG
J
Karl

CRS

Tipo de evento	Periodo de notificación: desde la aleatorización/ asignación hasta el periodo de consentimiento hasta la aleatorización/ asignación	Periodo de notificación: desde la aleatorización/ asignación hasta el periodo de consentimiento especificado por el protocolo	Periodo de notificación: después del periodo de consentimiento especificado en el protocolo	Plazo para notificar el evento y brindar información de seguimiento al Patrocinador
Exposición durante el embarazo/lactancia	Notificar si sucede lo siguiente: - La participante estuvo expuesta a cualquier intervención especificada en el protocolo (por ejemplo, procedimiento, reposo farmacológico o tratamiento de preclusión, incluido el periodo de preclusión con placebo). Excepción: una prueba de embarazo con resultado positivo en el momento de la selección inicial no es un evento notificable.	Notificar todos	Previamente notificado Seguir hasta la culminación/ interrupción del embarazo. Notificar el desenlace clínico.	Has 24 horas de tomar conocimiento del evento
ECI (requiere notificación regulatoria)	Notificar si sucede lo siguiente: - Se debe a la intervención. - Causa la exclusión.	Notificar lo siguiente: - Posible DILI. - Requiere notificación regulatoria.	No se requiere.	Dentro de las 24 horas de tomar conocimiento del evento
ECI (no requiere notificación regulatoria)	Notificar si sucede lo siguiente: - Se debe a la intervención. - Causa la exclusión.	Notificar lo siguiente: - ECI sin DILI y aquellos que no requieren notificación regulatoria.	No se requiere.	Dentro de los 5 días calendario de tomar conocimiento del evento
Cáncer	Notificar si sucede lo siguiente: - Se debe a la intervención. - Causa la exclusión.	Notificar todos	No se requiere.	Dentro de los 5 días calendario de tomar conocimiento del evento

Tipo de evento	Periodo de notificación: desde la aleatorización/ asignación hasta el periodo de consentimiento hasta la aleatorización/ asignación	Periodo de notificación: desde la aleatorización/ asignación hasta el periodo de consentimiento especificado por el protocolo	Periodo de notificación: después del periodo de consentimiento especificado en el protocolo	Plazo para notificar el evento y brindar información de seguimiento al Patrocinador
Sobredosis	Notificar si sucede lo siguiente: - Está en periodo de preclusión con placebo u otro medicamento de preclusión.	Notificar todos	No se requiere.	Dentro de los 5 días calendario de tomar conocimiento del evento

DILI = lesión hepática inducida por fármacos; ECI = evento de interés clínico; NSAE = evento adverso no serio; SAE = evento adverso serio.

8.4.2 Método de detección de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables

Se hará todo lo posible para evitar todo sesgo en la detección de AE y/o SAE y otros eventos de seguridad notificables. El método preferido para obtener información sobre la aparición de AE es el interrogatorio oral del participante formulando preguntas abiertas y no inductivas.

8.4.3 Seguimiento de la información de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables

Después de la notificación inicial del AE/SAE, el investigador debe realizar un seguimiento proactivo de cada participante en las visitas/los contactos posteriores. Se realizará el seguimiento de todos los AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables, incluidos los embarazos y las exposiciones durante la lactancia, los ECI, el cáncer y la sobredosis, hasta la resolución o la estabilización, hasta que se proporcione otra explicación del evento o hasta la pérdida de contacto con el participante durante el seguimiento (según se define en la Sección 7.3). Asimismo el investigador hará lo posible por realizar un seguimiento de todos los AE no serios que ocurran en los participantes aleatorizados para conocer su resultado. En el Apéndice 3 se proporciona más información sobre los procedimientos de seguimiento.

8.4.4 Requisitos de notificación regulatoria de SAE

La notificación inmediata del SAE (dentro de las 24 horas) por parte del investigador al Patrocinador es esencial para que se cumplan las obligaciones legales y las responsabilidades éticas en cuanto a la seguridad de los participantes y la seguridad de una intervención del estudio en investigación clínica.

El Patrocinador tiene la responsabilidad legal de notificar a la autoridad regulatoria local y a otros organismos regulatorios acerca de la seguridad de una intervención del estudio en investigación clínica. El Patrocinador cumplirá con los requisitos regulatorios específicos del país y con las leyes y regulaciones globales relacionadas con los informes de la

[Handwritten signature]
[Handwritten initials]

seguridad presentados a las autoridades regulatorias, al IRB o a los IEC, y a los investigadores.

Se deben elaborar informes de seguridad del investigador para las SUSAR según los requisitos regulatorios locales y la política del Patrocinador, y deben ser reenviados a los investigadores según sea necesario.

El investigador que recibe un informe de seguridad del investigador donde se describe un SAE u otra información de seguridad específica (por ejemplo, un resumen o listado de SAE) enviado por el Patrocinador debe archivarlo junto con el IB y notificar al IRB/IEC, si corresponde según los requisitos locales.

8.4.5 Embarazo y exposición durante la lactancia

Si bien el embarazo y la exposición del lactante durante la lactancia no se consideran AE, se debe informar al Patrocinador todo embarazo o exposición del lactante durante la lactancia (que se les haya informado de manera espontánea al investigador o a la persona designada) que ocurra en una participante durante el estudio.

Todos los embarazos notificados deben ser objeto de seguimiento hasta la culminación o la interrupción del embarazo.

Cualquier complicación en el embarazo se informará como un AE o un SAE.

El motivo médico (por ejemplo, salud de la madre o enfermedad del feto) para una interrupción voluntaria del embarazo se informará como un AE o SAE. Las pruebas prenatales que muestren que el feto nació con anomalías graves/congenitas que deriven en una interrupción voluntaria del embarazo se informarán como un SAE para el feto.

Los desenlaces clínicos de embarazo ectópico, de aborto espontáneo, de aborto retenido, de mola hidatiforme benigna, de embarazo anembrionado, de muerte fetal, de muerte intrauterina, de aborto natural y de feto nacido muerto se deben notificar como eventos serios (eventos médicos importantes). Si el embarazo llega a término, también se debe informar el desenlace clínico (salud del lactante).

8.4.6 Eventos relacionados con la enfermedad y/o resultados relacionados con la enfermedad que no califican como AE o SAE

No corresponde.

8.4.7 Eventos de interés clínico

Los AE serios y no serios seleccionados también se conocen como ECI y se deben notificar al Patrocinador.

Los eventos de interés clínico para este estudio incluyen los siguientes:

1. Eventos de posible DILI definidos como un valor elevado de laboratorio de AST o ALT que es mayor o igual a 3 veces el ULN y un valor elevado de laboratorio de bilirrubina total que es mayor o igual a 2 veces el ULN y, al mismo tiempo, un valor de laboratorio de fosfatasa alcalina que es menor a 2 veces el ULN, según lo determinado mediante las pruebas de laboratorio especificadas en el protocolo o las pruebas de laboratorio no programadas.*

* Nota: estos criterios se basan en los documentos guía regulatorios. El propósito de los criterios es especificar un umbral de pruebas hepáticas anormales que pueden requerir una evaluación adicional para determinar una etiología subyacente. La carpeta de archivos del estudio del investigador (o equivalente) contiene la guía del centro del estudio para la evaluación y el seguimiento de estos criterios.

2. AEC >5000 células/ μ l en un punto de evaluación único.

3. AEC >1500 células/ μ l y presenta confirmación o sospecha de síndrome hipercosinofílico o una lesión en los órganos asociada a los cosinófilos. Consulte el Apéndice 10 para obtener más información sobre las definiciones y los ejemplos.

8.4.8 Productos combinados de fármaco-dispositivo/productos farmacéuticos combinados: reclamos, PQC y mal funcionamiento

El método para documentar y notificar los reclamos, los PQC y el mal funcionamiento será el que se indica a continuación y en el Apéndice 4. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país y las definiciones.

A fin de cumplir con las obligaciones de notificación regulatoria a escala mundial, la información de los dispositivos médicos asociados a los AE se recopilará y notificará al Patrocinador en los mismos plazos que los AE, de acuerdo con la Sección 8.4.1, mediante el CRF (en papel o electrónico) y según la Guía de ingreso de datos.

Se realizará el seguimiento de todos los SAE relacionados con un mal funcionamiento hasta la resolución o la estabilización, hasta que se proporcione otra explicación del evento o hasta que se pierda contacto con el participante o la persona relacionada durante el seguimiento.

Se deben notificar al Patrocinador los PQC del mal funcionamiento, incluidos aquellos que involucren a un participante o a cualquier usuario/persona relacionada. El Patrocinador revisará los eventos informados por el investigador para cumplir con la responsabilidad legal de notificar a las autoridades regulatorias apropiadas y a otras entidades sobre determinada información de seguridad relacionada con los productos combinados de fármaco-dispositivo o con los productos farmacéuticos combinados que se usan en estudios clínicos.

El investigador es responsable de garantizar que el seguimiento incluya cualquier investigación complementaria que se indique a fin de esclarecer la naturaleza y/o causalidad entre el AE y el dispositivo que sea un componente de un producto combinado.

MRG

Xave

CNS

8.5 Tratamiento de la sobredosis

A los fines de este estudio, una sobredosis se definirá como 2 o más dosis de la intervención del estudio administradas con <10 días de diferencia.

Si se produce una sobredosis, se debe realizar un CBC con fórmula leucocitaria para evaluar los recuentos de cosinófilos absolutos (consulte la Sección 6.6.3 y el Apéndice 10) antes de la próxima dosis de la intervención del estudio. Si se asocia la sobredosis a un AE, se debe realizar el CBC con fórmula leucocitaria del participante lo antes posible.

8.6 Farmacocinética

El Patrocinador determinará de forma conjunta qué muestras obtenidas en suero se obtendrán para evaluar la PK. Si se indica, estas muestras también pueden analizarse y/o combinarse para ensayos de manera exploratoria para detectar marcadores PD adicionales. Se pueden guardar las muestras de sangre obtenidas y, si es necesario, se pueden realizar más análisis.

Las muestras para los análisis de PK y ADA se deben obtener al mismo tiempo, antes de la administración de la intervención del estudio.

En la visita 3 (1 día después de la autorización) y en la visita 8 (1 día después de la visita de la semana 12), se les extraerá sangre a todos los participantes (24 horas [± 12 horas] después de la administración de la intervención del estudio), tal como se indica en el SoA.

8.6.1 Extracción de sangre para análisis del MK-6194 en suero

Las instrucciones para la obtención, el almacenamiento y el envío de las muestras de suero se suministran en el Manual del laboratorio.

8.7 Farmacodinámica

Las instrucciones para la obtención, el almacenamiento y el envío de las muestras para farmacodinámica se proporcionan en el Manual del laboratorio. Se pueden guardar las muestras de sangre obtenidas y, si es necesario, se pueden realizar más análisis. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.7.1 Evaluaciones de inmunogenicidad

Las muestras para los análisis de ADA se deben obtener antes de la administración de la intervención del estudio en los puntos de evaluación especificados en el SoA. Las muestras para los análisis de ADA y PK se deben obtener al mismo. Las muestras para análisis de ADA confirmadas se analizarán según la concentración. Se realizarán otros ensayos para la neutralización de anticuerpos, el mapeo del dominio de ADA y la reactividad cruzada para WT-II-2. Las instrucciones para la obtención, el almacenamiento y el envío de las muestras de suero se suministran en el Manual del laboratorio.

8.7.2 Inmunofenotipificación

Se obtendrán muestras de sangre de todos los participantes para la inmunofenotipificación, como se indica en los SoA. Se obtendrán muestras adicionales de los participantes que forman parte de la subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores, como se indica en la Sección 1.3.4.

Las muestras de sangre obtenidas para la inmunofenotipificación se evaluarán utilizando el ensayo de inmunofenotipificación de Treg y el ensayo de TBNK-Treg. Se obtendrán muestras de sangre de todos los participantes para usarlas en el panel de TBNK-Treg. Se obtendrán muestras de sangre de los participantes de la subpoblación para usarlas en los ensayos de inmunofenotipificación de Treg y de TBNK-Treg. En el caso de los participantes que forman parte de la subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores, las muestras se enviarán el mismo día que se obtuvieron. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.8 Biomarcadores

Se obtendrán las siguientes muestras de todos los participantes para la investigación de biomarcadores antes de la administración de la intervención del estudio, como se detalla en el SoA:

- Sangre para análisis genético planificado
- Sangre para análisis de biomarcadores de PBMC
- Sangre para análisis de biomarcadores en suero
- Sangre para análisis de biomarcadores de ADN
- Sangre para análisis de biomarcadores de ARN

Las instrucciones para la obtención, el almacenamiento y el envío de las muestras de biomarcadores se suministran en el Manual del laboratorio. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.8.1 Obtención de muestras para el análisis genético planificado

La muestra para el análisis genético planificado se debe extraer para el análisis planificado de la asociación entre las variantes genéticas en el ADN y la respuesta al fármaco. Esta muestra no se obtendrá en el centro si hubiese una ley o reglamentación locales que prohíban dicha extracción, o si el IRB/IEC no aprobare la obtención de la muestra para estos propósitos. Si se obtiene la muestra, el ADN extraído sobrante se almacenará para la FBR si el participante suministra el consentimiento informado documentado para la FBR. Si no se aprueba el análisis genético planificado, pero se aprueba la FBR y se obtiene el consentimiento, se obtendrá esta muestra para propósitos de la FBR.

Las muestras para el análisis genético planificado se deben obtener antes de la dosis del día 1, pero pueden obtenerse en la siguiente extracción de sangre programada de ser necesario. Las instrucciones para la obtención, el almacenamiento y el envío de las muestras



Handwritten signature/initials.

para el análisis genético planificado se proporcionarán en el Manual de operaciones/de laboratorio.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.9 Obtención de muestras para investigación biomédica futura

Si el participante otorga el consentimiento informado documentado para la FBR, se obtendrán las siguientes muestras como parte de la FBR:

- Las muestras sobrantes se enumeran en la Sección 8.8.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.10 Requisitos de visitas

Los requisitos de visitas se describen en la Sección 1.3. La información específica relacionada con los procedimientos se suministra en la Sección 8.

Visitas programadas

Se debe realizar una visita dentro del margen de programación recomendado que se detalla en el SoA. Las visitas del estudio en las que se administra la intervención del estudio (Sección 1.3) deben programarse con al menos 10 días de diferencia para evitar una sobrecarga (Sección 8.5).

Se permiten visitas no programadas cuando sean necesarias.

8.10.1 Visitas de selección/reselección

Selección

Hasta 6 semanas antes de la aleatorización de la intervención, los posibles participantes serán evaluados a fin de determinar si cumplen con los requisitos de ingreso expuestos en la Sección 5. Durante la selección, el DAAG revisará el diagnóstico de SLE (conforme a la clasificación EULAR/ACR 2019) y el puntaje de la actividad de la enfermedad para confirmar si las evaluaciones realizadas por el investigador se llevarán a cabo de forma coherente y adecuada según el protocolo y las directrices/instrucciones de medición clínica establecidas.

Reselección

Los participantes pueden volver a la etapa de reselección 1 vez. Los participantes que se ordenan a la reselección conservan el mismo número de selección original asignado en la lista de selección inicial (Sección 8.1.6). Una vez que el participante haya comenzado el proceso de reselección, empezará un nuevo período de selección (es decir, un margen adicional de 6 semanas), durante el cual se repetirán los procedimientos de selección. Si los márgenes y los resultados de las pruebas de laboratorio originales de la etapa de

selección original no fueron excluyentes y se obtuvieron las muestras y/o se completaron los procedimientos ≤ 6 semanas antes de la fecha de autorización, no es necesario que se vuelvan a repetir los procedimientos y las evaluaciones de las pruebas de laboratorio originales de la selección.

Si se actualizó el consentimiento informado, se debe volver a obtener el consentimiento de los participantes antes de la reselección. Si no se realizaron actualizaciones, se debe revisar con el participante el consentimiento informado del período de selección original y se debe documentar un nuevo consentimiento verbal para continuar en el estudio.

8.10.2 Período de tratamiento del estudio principal

Cada visita debe realizarse como se especifica en el SoA:

Visita de autorización

No se debe aleatorizar a un participante hasta que el D'AG haya confirmado el diagnóstico de SLE y la actividad de la enfermedad de SLE mediante el sistema de IRT, según los criterios de ingreso asociados y que no existan problemas clínicos y/o administrativos que impidan la aleatorización del participante; (Sección 10.1.4.3).

Visitas del tratamiento doble ciego del estudio principal

En la visita 2 (día 1), se aleatorizará (mediante el sistema de IRT) a los participantes que cumplan con todos los criterios de ingreso al estudio principal.

Un miembro capacitado del personal del centro capacitará a los participantes/cuidadores en la administración correcta de la intervención del estudio (Sección 8.1.9.3 y consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país) y en el uso de la tabletta electrónica (Sección 8.2.1). Un miembro del personal del centro en la clínica supervisará la primera dosis de la intervención del estudio *dépués* de completar todos los otros procedimientos del estudio (Sección 8.1.9.4). La administración supervisada de la dosis se realizará en las visitas indicadas en el SoA.

En la visita 3 (1 día después de la autorización) y en la visita 8 (1 día después de la visita 3 (1 día después de la autorización)), todos los participantes asistirán al centro del estudio para la extracción de sangre (24 horas $\pm$ 12 horas) después de la administración de la intervención del estudio). Como se indica en el SoA, está permitido que los cuidadores domiciliares obtengan estas muestras siempre que lo permitan las regulaciones locales.

Semana 52 (visita 18)

En la visita 18 (semana 52), todos los procedimientos del estudio principal (Secciones 1.3.1 y 3.2.2) deben completarse ANTES de la administración de la dosis de la intervención de la semana 52, ya que la dosis de la semana 52 es parte de la 17E.

1726

charf

225

8.10.3 Período de extensión a largo plazo

Los procedimientos del estudio para la LTE se indican en el SoA (Sección 1.3). Los participantes que hayan completado el estudio principal con la intervención del estudio continuaran en la LTE. Se volverá a aleatorizar a los participantes que hayan sido asignados a la rama de placebo durante el período del estudio principal a una rama de principio activo en la LTE, como se indica en la Sección 6.3.1. Los participantes que hayan sido asignados a una rama de principio activo del MR-6194 durante el período del estudio principal continuaran en la misma rama durante la LTE.

Los participantes que discontinuaron la intervención del estudio de manera permanente seguirán siendo monitoreados hasta que finalice el período del estudio en el que discontinuaron su participación, según los parámetros indicados en la Sección 8.10.5.

8.10.4 Visitas de la subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores

En centros seleccionados, se obtendrán muestras adicionales para análisis de PK/PD/biomarcadores de los participantes que hayan otorgado su consentimiento, como se describe en el SoA (Sección 1.3.4), en las actividades enumeradas en el estudio principal y en los SoA de la LTE (Secciones 1.3.1, 1.3.2 y 1.3.3).

Durante la visita 2, se obtendrá una muestra adicional para análisis de PK, entre 2 y 10 horas después de la administración de la intervención del estudio. Los participantes deberán permanecer en el centro o regresar al centro para esta extracción de muestras. Si la muestra para el análisis de PK no se puede obtener en la visita 2, entonces se obtendrá entre 2 y 10 horas después de la administración de la intervención del estudio en la visita 7.

La obtención de muestras por parte de los cuidadores domiciliarios está permitida en las visitas 3A, 8A, 11A y 17A siempre que lo permitan las regulaciones locales.

Los participantes que discontinúan la intervención del estudio ya no serán parte de esta subpoblación. Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

8.10.5 Participantes que discontinúan la intervención del estudio, pero que siguen siendo monitoreados en el estudio

Cualquier participante que haya discontinuado la intervención del estudio de manera anticipada tendrá una visita de discontinuación, como se indica en el SoA (Sección 1.3). Se incentivará a que los participantes continúen su participación en el estudio una vez retirada la intervención del estudio hasta que finalice el período del estudio en el que discontinuaron y que tengan un seguimiento en todas las demás visitas del estudio durante ese período (Sección 7.1), como se indica en el SoA, a excepción de lo siguiente, que no es aplicable después de que se discontinúe la intervención del estudio:

- Procedimientos de eficacia (CinRO y PRO)
- Fotografía
- Obtención de muestras para análisis de PK, PD y biomarcadores
- Entrega/devolución de la intervención del estudio
- Dosis supervisada

- Entrenamiento/reentrenamiento al participante en la autoadministración
- Llamada telefónica de recordatorio para la administración de la dosis

Las evaluaciones de la visita de discontinuación deben realizarse en el momento de la discontinuación. Se seguirá la evolución de todos los AE presentes en el momento de la discontinuación, de acuerdo con los requisitos de seguridad detallados en la Sección 8.4.

Los tratamientos concomitantes que estaban específicamente prohibidos (consulte la Sección 6.5 y el Apéndice 9) mientras el participante recibía la intervención del estudio dejarán de estar prohibidos después de que se discontinúe la intervención del estudio, con excepción de las vacunas vivas.

Nota: en la visita de discontinuación, se deberá contactar la RIT para dar por finalizados los propósitos.

8.10.6 Llamadas telefónicas de seguimiento

Se contactará a los participantes, al menos, 28 días (+7 días) después de la última administración de la intervención del estudio para determinar si ha ocurrido algún AE desde la discontinuación de la intervención del estudio. Durante esta llamada telefónica, se deberá recopilar información sobre los AE y los medicamentos concomitantes.



9 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS CLAVE

En esta sección se describen la estrategia y los procedimientos del análisis estadístico del estudio. Si, una vez iniciado el estudio, pero antes de un desenmascaramiento, se introducen cambios en la hipótesis primaria o en los métodos estadísticos relacionados, se realizará una enmienda del protocolo (de conformidad con la Guía para la industria E9 de la ICH). Los cambios en los análisis no confirmados que se efectúen una vez finalizado el protocolo, pero antes del desenmascaramiento, se documentarán en un Plan de análisis estadístico y se hará referencia a estos en el CSR del estudio. Los análisis exploratorios *post hoc* se identificarán claramente en el CSR. Se desarrollarán distintos planes de análisis (es decir, distintos documentos del SAP) para detallar otros análisis planificados, incluidos aquellos específicos del análisis de datos PK.

9.1 Responsabilidad por los análisis/el enmascaramiento interno

El análisis estadístico de los datos obtenidos de este estudio será responsabilidad del Patrocinador. Este estudio se realizará como un estudio doble ciego en virtud de los procedimientos de enmascaramiento interno. No se desenmascará la base de datos final oficial del estudio principal hasta que se haya realizado la revisión médica científica, se hayan identificado las desviaciones del protocolo y se haya declarado que los datos son definitivos y completos.

Después de completar las evaluaciones de los criterios de valoración de la eficacia principales de la semana 28, se desenmascará un subgrupo del estudio para llevar a cabo la revisión de un análisis final de los resultados. Se asignará entonces un subgrupo con enmascaramiento *aparte* (es decir, con enmascaramiento para la evaluación de la intervención a nivel de los participantes) para continuar con la realización del estudio de extensión a largo plazo. El subgrupo sin enmascaramiento notificará al equipo del estudio enmascarado si hay alguna rama subeficaz. Una vez que se notifique al equipo con enmascaramiento de la rama subeficaz, el equipo del estudio con enmascaramiento puede detener el enrolamiento de participantes en la LTE específicamente para esa rama. Se excluirá a todos los miembros del personal del subgrupo sin enmascaramiento de toda revisión de datos futura a nivel de cada participante.

El Departamento de Ciencias de Decisiones de Investigación y Bioestadística generará los cronogramas de asignación autorizada para la asignación de la intervención del estudio.

Desenmascaramiento para los análisis interinos

En la Sección 9.6 se describe un IA planificado. Es probable que el enrolamiento en el estudio esté en curso en el momento del IA. El enmascaramiento de la asignación a la intervención se mantendrá en todos los centros de investigación. Los resultados del IA no se compartirán con los investigadores antes de la finalización del estudio.

Un estadístico desenmascarado externo proporcionará los resultados del IA al eDMC. El eDMC será el revisor primario de los resultados del IA y hará recomendaciones sobre la discontinuación del estudio o la modificación al Comité Ejecutivo de Supervisión de MSD. Si el eDMC recomienda realizar modificaciones al diseño del protocolo o la discontinuación

del estudio, se podrá realizar el desenmascaramiento a una parte del personal del Patrocinador respecto de los resultados a nivel del tratamiento a fin de actuar de acuerdo con estas recomendaciones. El estadístico no ciego documentará en qué medida se realiza el desenmascaramiento de los individuos respecto de los resultados del IA. En el documento constitutivo del eDMC, se proporcionará la información detallada logística adicional.

Si se cumplen los criterios de fiabilidad en el IA en ambas ramas de tratamiento, el estudio se detendrá antes de tiempo. Si los criterios de fiabilidad se cumplen en 1 rama del tratamiento, puede que se detenga el enrolamiento adicional en esta rama, siempre y cuando el enrolamiento esté aún en curso en el estudio principal. Si el estudio no se detiene a causa de la fiabilidad, el estudio continuará hasta que todos los participantes completen la llamada telefónica de seguimiento de la seguridad después de la última dosis de la intervención del estudio en la LTE; o discontinúen la participación. En el documento constitutivo del eDMC, se proporcionará una descripción completa de las responsabilidades del eDMC.

El estadístico externo desenmascarado no participará en ninguna conversación con respecto a las modificaciones del protocolo, los métodos estadísticos, la identificación de las desviaciones del protocolo o los esfuerzos para la validación de datos después del IA.

Extensión a largo plazo

Después del estudio principal, los participantes ingresarán a una LTE doble ciego de 52 semanas. A los participantes a los que se les asignó el placebo durante el estudio principal se los volverá a aleatorizar en una proporción 1:1 para recibir el tratamiento de 3 mg del MK-6191 Q2W o Q4W. A los participantes a los que se les asignó la dosis de 3 mg del MK-6191 Q2W o Q4W durante el estudio principal continuarán el tratamiento con el mismo régimen durante la LTE (Sección 4.1).

Si en el IA se determina que 1 rama de tratamiento es útil, los participantes en esa rama de tratamiento que están completando el estudio principal doble ciego serán cambiados a la rama no útil para la LTE. Si, una vez que se concluya y revise el análisis del criterio de valoración principal de la semana 28, se determina que, según la evaluación del Patrocinador, una rama del tratamiento es subeficaz, los participantes que ya forman parte de esa rama subeficaz del tratamiento pueden continuar hasta el final del período de tratamiento, pero es posible que no se realice un nuevo enrolamiento en la rama subeficaz para la LTE según la recomendación del Patrocinador. Los participantes que aún forman parte de la rama subeficaz en el estudio principal finalizarán el estudio principal conforme a la aleatorización, pero podrán ser cambiados a la rama eficaz en la LTE.

9.2 Hipótesis/estimación

Los objetivos y las hipótesis del estudio se especifican en la Sección 3.

9.3 Criterios de valoración para el análisis

A continuación, se detallan los criterios de valoración de la eficacia y la seguridad que se evaluarán para detectar diferencias dentro del mismo tratamiento y/o entre tratamientos.

MKC

Karp

Cao

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

113

9.3.1 Criterios de valoración de la eficacia

Criterio de valoración principal de la eficacia

- Respuesta SRL-4 en la semana 28

Criterio de valoración de la eficacia secundario clave

- Respuesta BICLA en la semana 28

Los otros criterios de valoración de la eficacia secundarios figuran en la Sección 3.

Criterios de valoración de la eficacia exploratorios

Los criterios de valoración de la eficacia exploratorios figuran en la Sección 3.

La derivación de los criterios de valoración de la eficacia se proporciona en la Sección 4.2.1.1.

9.3.2 Criterios de valoración de la seguridad

Los criterios de valoración de la seguridad figuran en la Sección 3.

La seguridad y la tolerabilidad se evaluarán mediante la revisión clínica de todos los parámetros pertinentes, incluidos los AE, los resultados de las pruebas de laboratorio y los signos vitales.

9.4 Poblaciones de análisis

9.4.1 Poblaciones de análisis de la eficacia

La población FAS se usará como la población principal para los análisis de los datos sobre la eficacia. La población FAS se compone de todos los participantes aleatorizados que recibieron por lo menos una inyección de la intervención del estudio. Los participantes serán analizados según el grupo de tratamiento asignado en la aleatorización.

La población FAS modificada según el CLASI consiste en todos los participantes aleatorizados con puntaje CLASI de la actividad ≥ 8 en el inicio, que recibieron al menos una inyección de la intervención del estudio. Los participantes serán analizados según el grupo de tratamiento asignado en la aleatorización.

La población FAS modificada con recuento de 28 articulaciones consiste en todos los aleatorizados con un puntaje de ≥ 28 en el recuento de articulaciones en participantes con ≥ 3 articulaciones inflamadas, ≥ 3 articulaciones con dolor a la palpación y ≥ 3 articulaciones con dolor a la palpación e inflamadas al inicio, que recibieron al menos una inyección de la intervención del estudio. Los participantes serán analizados según el grupo de tratamiento asignado en la aleatorización.

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMIF-1992988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

9.4.2 Población de análisis farmacocinético

La población para el análisis de los datos PK incluirá a todos los participantes con al menos 1 muestra para análisis de PK medible después del tratamiento con el MK-6194.

9.4.3 Población de análisis farmacodinámico

La población para los criterios de valoración de PD se basará en la población FAS. Se incluirá en esta población a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos 1 inyección de la intervención del estudio (incluso solo una parcial) y que completaron al menos 1 evaluación para los análisis en los que esta se requiere.

9.4.4 Población de análisis de la inmunogenicidad

La población para el análisis de la inmunogenicidad incluirá a todos los participantes con al menos 1 resultado del ensayo de ADA después del tratamiento con el MK-6194.

9.4.5 Poblaciones de análisis de la seguridad

La población APaT se usará para el análisis de los datos de seguridad. La población del APaT se compone de todos los participantes aleatorizados que recibieron por lo menos una inyección de la intervención del estudio. Se analizará a los participantes según el tratamiento que realmente recibieron.

9.5 Métodos estadísticos

Los resultados de la eficacia que se considerarán de importancia estadística después de tener en cuenta la estrategia de control del error de tipo I se describen en la Sección 9.7.

9.5.1 Estimandos

Estimando para el análisis principal de la eficacia

El estimando principal tiene el propósito de contrastar el efecto del MK-6194, en relación independiente de la discontinuación del MK-6194 o el placebo.

- Régimen de tratamiento: MK-6194 o placebo idéntico con el uso de medicamentos de base que incluye, entre otros, corticosteroides orales siguiendo un cronograma de reducción gradual de la dosis.
- Población diana: adultos con lupus sistémico.
- Criterio de valoración: estado de la respuesta SRL-4 después de 28 semanas con eventos intercurrentes num. 2 y num. 3 que se consideraran como "no respuestas".
- Resumen a nivel de la población: la diferencia (MK-6194 menos placebo) en las proporciones que alcanzaron una respuesta SRL-4 después de 28 semanas.
- Eventos intercurrentes: se detallan a continuación.

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMIF-1992988

3 DE OCTUBRE DE 2023



Número	Eventos intercurrentes	Estrategia de manipulación
Evento intercurrente núm. 1	Descontinuación del MK-6194 o placebo	Estrategia de política de tratamiento
Evento intercurrente núm. 2	No se pueden disminuir gradualmente los OCS o se requiere un aumento de OCS fuera de las revisiones de dosis permitidas: 1. Dosis de prednisona superior a 7.5 mg/día (o equivalente) después de la semana 20 2. Incrementos de OCS >5 mg con respecto a la dosis inicial de prednisona (o equivalente) entre la aleatorización y la semana 8. 3. Todo aumento en la dosis de OCS después de 8 semanas por motivos relacionados a la SLE.	Estrategia del criterio de valoración compuesto (tratado como "no respuesta")
Evento intercurrente núm. 3	1. Activación de una nueva dosis o un aumento de la dosis de inmunodepresores de base o inmunomoduladores o medicamento biológico para el tratamiento del SLE indicados en la Sección 6.5 del protocolo. 2. Uso de inmunodepresores, inmunomoduladores o medicamento biológico para el tratamiento del SLE indicados en la Sección 6.5 del protocolo.	Estrategia del criterio de valoración compuesto (tratado como "no respuesta")

9.5.2 Métodos estadísticos para los análisis de la eficacia

Todos los análisis de la eficacia se basarán en la población F.A.S. a menos que se especifique lo contrario. Todos los datos de la eficacia, independientemente de la exposición del participante a la intervención del estudio, se incluirán en los análisis de la eficacia, a menos que se especifique lo contrario. Se utilizarán los métodos LDA o ANCOVA para el análisis de los criterios de valoración continuos y el método M&N para el análisis de los criterios de valoración binarios.

Análisis principal de la eficacia

La hipótesis principal se evaluará comparando el MK-6194 y el placebo con respecto a la respuesta SRI-4 en la semana 28. El criterio de valoración principal (la proporción de participantes que logran la respuesta SRI-4 en la semana 28) se analizará usando el método M&N estratificado por el puntaje del SLEDAI híbrido de la selección (≤ 10 ; ≥ 10), la dosis de corticosteroides orales inicial (uso de prednisona [≤ 10 mg/día; ≥ 10 mg/día]) y la región (Europa del Este, Latinoamérica y el resto del mundo). Se suministrarán las estimaciones puntuales y el IC del 95% para las diferencias entre tratamientos. Si hay una pequeña cantidad de respuestas en uno o más estratos, a los efectos del análisis, los estratos se combinarán para garantizar una cantidad suficiente de participantes y respuestas en cada estrato. La información detallada sobre la combinación de estratos se indicará en el SAP antes del cierre de la base de datos de acuerdo con una revisión ciega de respuestas por estrato. Los participantes, los investigadores y el subequipo del Patrocinador del estudio conservarán el enmascaramiento hasta que se complete la L.TE.

Participantes sin respuesta

Los participantes serán considerados como "sin respuesta" en los análisis principales y secundarios en las semanas 28 y 52 si cumplen con algunos de los siguientes criterios:

- Una dosis de prednisona superior a 7.5 mg/día (o equivalente) después de la semana 20.
- Incrementos de OCS >5 mg con respecto a la dosis inicial de prednisona (o equivalente) entre la aleatorización y la semana 8.
- Todo aumento en la dosis de OCS después de la semana 8 por motivos relacionados con el SLE.

Nota: las reversiones temporales a dosis anteriores durante la disminución gradual de los esteroides que no excedan el nivel de dosis anterior debido al aumento de la actividad desde el período de disminución gradual, como se describe en la Sección 6.5, no se considerarán como "sin respuesta".

- Activación de una nueva dosis o un aumento de la dosis de inmunodepresores de base o del medicamento contra la malaria debido a un empeoramiento del SLE.
- Uso de cualquier inmunodepresor, inmunomodulador o medicamento biológico prohibidos para el tratamiento del SLE durante el estudio.
- Valores faltantes en la semana 28.

Los métodos relacionados con el análisis de la respuesta a la dosis usando el procedimiento de comparaciones múltiples o modelización se describirán en un plan aparte con análisis de las respuestas a las dosis.

Análisis de sensibilidad

Se llevará a cabo un análisis de sensibilidad mediante imputación múltiple para los datos faltantes. La imputación múltiple se realizará imputando directamente el resultado del compuesto. Los valores de SRI-4 faltantes se imputarán usando un modelo de regresión

MRG

Handwritten signature

CMS

legística. La estimación de parámetros para el modelo de imputación se llevará a cabo utilizando solo los casos completos del grupo del placebo.

Si falta un resultado en la semana 28, se imputa un valor usando el método logito. La tasa de respuesta SRI-4 se calculará combinando los análisis de los conjuntos de datos imputados, siguiendo la norma de Rubin.

Análisis secundario de la eficacia

La respuesta BICLA del criterio secundario clave de valoración de la eficacia en la semana 28, como se define en la Sección 3 del SAP, se analizará utilizando un modelo similar al empleado para el análisis primario de la eficacia. Los participantes que no respondan se definirán de forma similar que en el análisis primario de la eficacia.

Los siguientes criterios secundarios de valoración de la eficacia binarios, como se define en la Sección 3 del SAP, se analizarán utilizando un modelo similar al empleado para el análisis principal de la eficacia. Los participantes que no respondan se definirán de forma similar que en el análisis primario de la eficacia. La respuesta CLASI en las semanas 28 y 52 se basará en la población FAS modificada según el CLASI.

- Respuesta SRI-4 en la semana 52
- Respuesta BICLA en la semana 52
- Respuesta CLASI en las semanas 28 y 52
- LLDAS en la semana 28 y en la semana 52

Los criterios de valoración secundarios continuos de la eficacia se analizarán usando un modelo de análisis de datos longitudinal para medidas repetidas según lo definido en la Sección 3. El modelo usará todos los datos disponibles en el inicio y todos los puntos de evaluación posteriores al inicio. El modelo se ajustará para las covariables, incluidos tratamiento, visita, tratamiento por visita, dosis inicial de corticosteroides orales (uso de prednisona [<10 mg/día, ≥ 10 mg/día]), puntaje inicial de SLEDAI híbrido (<10 , ≥ 10) y región (Europa del Este y Latinoamérica, resto del mundo). La respuesta del recuento de 28 articulaciones en las semanas 28 y 52 se basará en la población FAS modificada del recuento de 28 articulaciones.

- Cambios con respecto al valor inicial en el puntaje del recuento de 28 articulaciones en las semanas 28 y 52
- Cambios con respecto al valor inicial en la dosis de corticosteroides en las semanas 28 y 52

Los siguientes criterios secundarios continuos de valoración de la eficacia, como se definen en la Sección 3 del SAP, se analizarán mediante un modelo ANCOVA. El modelo utilizará toda la información disponible en la semana 28 semana 52. El modelo se ajustará para las covariables, que incluyen el tratamiento, la dosis inicial de corticosteroides orales (uso de prednisona [<10 mg/día, ≥ 10 mg/día]), el puntaje inicial de SLEDAI híbrido (<10 , ≥ 10) y la región (Europa y Latinoamérica, resto del mundo).

- Uso acumulativo de corticosteroides orales entre la semana 0 y la semana 28
- Uso acumulativo de corticosteroides orales entre la semana 0 y la semana 52

La Tabla 7 resume la estrategia de análisis de los criterios principales y secundarios de valoración de la eficacia.

Tabla 7 Estrategia de análisis para las variables clave de la eficacia

Criterio de valoración/variable (descripción, punto de evaluación)	Enfoque principal frente al enfoque complementario	Método estadístico	Población de análisis	Enfoque para los datos omitidos
Principal				
Respuesta SRI-4 en la semana 28	P	M&N estratificado	FAS	Faltante como "no respondedor"
	S			Imputación múltiple
Secundario				
Respuesta BICLA en la semana 28 y en la semana 52	P	M&N estratificado	FAS	Faltante como "no respondedor"
Respuesta SRI-4 en la semana 52				

BICLA = Evaluación de lupus compleja basada en el índice del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas; FAS = conjunto del análisis completo; M&N = Mettenen and Numminen; P = principal; S = de respaldo; SRI-4 = índice de respuesta para el lupus crónico autoinmune

BICLA = Evaluación de lupus compuesta basada en el índice del Grupo de Evaluación del Lupus de las listas Brilantes; FAS = conjunto del análisis completo; M&N = Miettinen and Numminen; P = principal; S = de respaldo; SRI-4 = índice de respuesta para el lupus eritematoso sistémico

9.5.3 Métodos estadísticos para los análisis de la seguridad

La seguridad y la tolerabilidad se evaluarán mediante la revisión clínica de los AE y otros parámetros pertinentes, como las pruebas de laboratorio y los signos vitales.

9.5.3.1 Evaluación general de la seguridad

La evaluación general de la seguridad incluirá un resumen (es decir, la frecuencia y el porcentaje) por grupo de tratamiento de la cantidad de participantes con, al menos, 1 AE, AE relacionados con el fármaco, AE serios, AE serios relacionados con el fármaco, descontinuation de la intervención del estudio debido a un AE, y un AE que haya causado la muerte.

Se suministrarán estimaciones puntuales e IC del 95% de las diferencias entre los grupos de tratamiento en los porcentajes de participantes usando el método M&N [Miettinen, O. and Numminen, M. 1985]. Se suministrarán gráficos y/o diagramas según sea necesario.

En el caso de las medidas de seguridad continuas, como el cambio con respecto al valor inicial de los parámetros de laboratorio y los signos vitales, se suministrarán estadísticas resumidas por tratamiento de los valores iniciales, de los valores durante el tratamiento y del cambio con respecto a los valores iniciales.



[Handwritten signature]
MR6

En la Tabla 8 se resume la estrategia de análisis para los criterios de valoración de la seguridad en este estudio.

Tabla 8 Estrategia de análisis para las variables de la seguridad

Parte del análisis	Criterio de valoración de la seguridad	Estadísticas descriptivas	IC del 95% entre grupos ^a	Representación gráfica
Evaluación general de seguridad	Cualquier AE.	X	X	
	Cualquier AE serio	X	X	
	Cualquier AE relacionado con el fármaco.	X	X	
	Cualquier AE serio relacionado con el fármaco.	X	X	
	Descontinuación del tratamiento del estudio debido a un AE.	X	X	
	AE que causó la muerte.			
	AE, SOC o PDLC específicos (porcentaje ≥1 participantes en cualquier grupo de tratamiento)	X	X ^a	N ^a
	Variancias respecto de los valores iniciales (análisis de laboratorio, signos vitales)	X		

AE = evento adverso; IC = intervalo de confianza; SOC = clasificación por órganos y sistemas
a. Se aplicará un umbral de incidencia para el IC, y la representación gráfica.

9.6 Análisis interinos

Se llevará a cabo un IA planificado por futilidad cuando aproximadamente el 50% inicial de los participantes aleatorizados hayan concluido la semana 28 o hayan discontinuado antes de la semana 28. Los resultados serán revisados y presentados al eDMC, donde se comunicará una recomendación basada en el análisis de futilidad al Comité Ejecutivo de Supervisión de MSD. En el SAP se suministrará información detallada.

El eDMC llevará a cabo revisiones interinas de seguridad periódicas y la información detallada se especificará en el reglamento del eDMC.

9.7 Multiplicidad

Se realizará un ajuste por multiplicidad para evaluar 2 regímenes de administración de la dosis en relación con los criterios de valoración principal y los 2 regímenes de administración de la dosis para el criterio de valoración secundario clave en el análisis, es decir, para evaluar la familia de una de las hipótesis que se detallan a continuación:

H₀₁: la dosis de 3 mg del MK-6194 Q2W es superior al placebo en la respuesta SRI-4 en la semana 28.

H₀₂: la dosis de 3 mg del MK-6194 Q4W es superior al placebo en la respuesta SRI-4 en la semana 28.

H₀₁: la dosis de 3 mg del MK-6194 Q2W es superior al placebo en la respuesta BICLA en la semana 28.

H₀₂: la dosis de 3 mg del MK-6194 Q4W es superior al placebo en la respuesta BICLA en la semana 28.

La tasa de error de tipo I familiar en los 2 regímenes de administración de la dosis de las hipótesis primaria y secundaria mencionadas anteriormente se controlará rigurosamente mediante un método paralelo de control de acceso. La primera familia F1 estará formada por H₀₁ y H₀₂ y la segunda familia F2 por H₀₁ y H₀₂. En el SAP se suministrará información adicional.

9.8 Tamaño de la muestra y cálculos de la potencia

El estudio aleatorizará a 90 participantes por rama en una proporción de asignación 1:1:1 para recibir 3 mg Q2W, 3 mg Q4W y placebo de forma doble ciego. Hay más de un 80% de potencia para demostrar la superioridad de, al menos, 1 régimen de administración de la dosis del MK-6194 sobre placebo a un nivel alfa general bilateral del 5% si la diferencia de tratamiento subyacente entre la tasa de placebo y la tasa activa es de 20 puntos porcentuales. La tasa de abandonos y de eventos intercurrentes se representó en las hipótesis de la tasa supuesta activa y de placebo. Se supone que la tasa de placebo y la tasa activa son del 40% y el 60% respectivamente. La potencia y el tamaño de la muestra se calculan asumiendo un IA por futilidad. Una rama se considera fútil si la potencia condicional es inferior al 20%. La multiplicidad se controló mediante una prueba de Hochberg con las 2 ramas.

10 DOCUMENTACIÓN DE RESPALDO Y CONSIDERACIONES OPERATIVAS**10.1 Apéndice 1. Consideraciones regulatorias, éticas y de supervisión del estudio****10.1.1 Código de conducta para la realización de estudios clínicos de intervención**

Merck Sharp and Dohme LLC, Rahway, NJ, EE. UU. (MSD)

I. Introducción**A. Propósito**

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, EE. UU. (MSD), a través de sus subsidiarias, realiza estudios clínicos a nivel mundial para evaluar la seguridad y la efectividad de nuestros productos. Como tal, nos comprometemos a diseñar, planificar, realizar, analizar e informar estos estudios de conformidad con las más altas normas éticas y científicas. La protección de los participantes en los estudios clínicos es la principal preocupación en el diseño y la realización de los estudios clínicos. En todos los casos, los estudios clínicos de MSD se llevarán a cabo de conformidad con los estándares globales de MSD, las regulaciones locales y/o nacionales (incluidas todas las regulaciones y leyes aplicables de protección de datos) y la buena práctica clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (GCP de la ICH) E6 y las Consideraciones generales para estudios clínicos E8 de la ICH, y según los principios éticos que establece la Declaración de Helsinki.

B. Alcance

Se aplicarán las más altas normas éticas y científicas a todas las investigaciones de intervención clínica que patrocina MSD, independientemente de las partes complicadas para su ejecución (por ejemplo, empresas subcontratadas de investigación, esfuerzos de investigación colaborativos). No se pretende aplicar este Código a estudios cuya naturaleza esté ligada a la observación o que sean retrospectivos. Asimismo, este Código no se aplica a estudios iniciados por investigadores que no están bajo el control total de MSD.

II. Aspectos científicos**A. Realización del estudio****1. Diseño del estudio**

Con la excepción de los estudios piloto o de estimación, los protocolos de los estudios clínicos estarán orientados por hipótesis para determinar la seguridad, la eficacia y/o los índices farmacocinéticos o farmacodinámicos de los productos de MSD o comparadores. Como alternativa, MSD puede realizar estudios de investigación de resultados, estudios para evaluar o confirmar validez, a diversas medidas de criterios de valoración o estudios para determinar las preferencias de los pacientes, etc.

El diseño (es decir, población de participantes, duración, potencia estadística) debe ser adecuado para abordar el propósito específico del estudio y respetar los

derechos de protección de datos de todos los participantes, del personal del centro del estudio y, si corresponde, de terceros. Se pueden consultar los comentarios de una amplia gama de partes interesadas, incluidos los grupos de defensa de pacientes/pacientes que representen a la población del estudio, cuidadores y proveedores de atención médica para garantizar la viabilidad operativa. El diseño del estudio también incluye la identificación proactiva de factores críticos para la calidad mediante un enfoque basado en el riesgo. Luego se desarrollan planes para evaluar y mitigar los riesgos de esos factores según corresponda durante el estudio. Se evaluará la necesidad y capacidad de enrolar grupos subrepresentados en todos los protocolos de estudios. Los participantes deben cumplir con los criterios de ingreso al protocolo para su enrolamiento en el estudio.

2. Selección del centro

Los estudios clínicos de MSD se realizan en todo el mundo, en muchos países diferentes y en diversas poblaciones, entre las que se incluyen las personas de diferentes edades, razas, grupos étnicos y géneros, y teniendo en cuenta otros posibles factores relacionados con la enfermedad. MSD selecciona los centros de investigación basándose en la experiencia médica, el acceso a participantes apropiados, la adecuación de las instalaciones y el personal, el desempeño previo en estudios clínicos, así como las consideraciones presupuestarias. Antes de iniciar el estudio, el personal de MSD (o las personas que actúan en representación de MSD) realiza una evaluación de los centros con el objeto de evaluar la capacidad que poseen para realizar de forma satisfactoria el estudio. Las personas involucradas en la realización del estudio reciben capacitación acorde con su función antes de participar en el estudio.

Cuando sea adecuado, y de conformidad con la guía de las autoridades regulatorias, MSD realizará esfuerzos conjuntos para crear conciencia de las oportunidades de los estudios clínicos en diversas comunidades. MSD buscará atraer a grupos subrepresentados y a aquellos afectados desproporcionadamente por la enfermedad en estudio. MSD respaldará a los investigadores de estudios clínicos para enrolar grupos subrepresentados y expandir el acceso a aquellos que finalmente usarán los productos en investigación.

3. Monitoreo del centro/integridad científica

Los centros de investigación del estudio son sometidos a un monitoreo para evaluar el cumplimiento del protocolo del estudio y de la buena práctica clínica (GCP). MSD revisa la información clínica para determinar su exhaustividad, calidad y congruencia. La información se verifica frente al documento fuente de acuerdo con los procedimientos operativos estándar. Según las políticas y los procedimientos de MSD, si se informa un posible fraude, una falta de índole científica o de la investigación, incumplimientos o incidentes relacionados con la privacidad o problemas significativos en cuanto a la calidad relacionados con el estudio clínico, se investigan los problemas. En caso de ser

necesario, se definirán las medidas correctivas y/o preventivas adecuadas y se notificará a las autoridades regulatorias y/o a los comités de revisión de ética.

B. Publicación y autoría

Independientemente del resultado del estudio, MSD se compromete a publicar los resultados principales y secundarios de los estudios registrados de los productos comercializados en los que se asigna un tratamiento, de acuerdo con los planes previamente especificados para el análisis de datos. En la medida apropiada desde el punto de vista científico, MSD busca publicar los resultados de otros análisis que realiza que son importantes para los pacientes, los médicos y las aseguradoras.

Algunos estudios de fase temprana o piloto tienen por objeto generar hipótesis en vez de probar hipótesis; en tales casos, es posible que no sea adecuado publicar los resultados, ya que el estudio puede tener una potencia estadística insuficiente y los análisis pueden verse complicados por aspectos estadísticos de multiplicidad.

La política de MSD con respecto a la autoría concuerda con las recomendaciones publicadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). En resumen, la autoría deberá reflejar una contribución significativa al diseño y la realización del estudio, la ejecución o interpretación del análisis y/o la elaboración del manuscrito. Todos los autores mencionados deberán ser capaces de defender los resultados y las conclusiones del estudio. El financiamiento que realice MSD de un estudio deberá figurar en las publicaciones.

III. Protección del participante

A. Revisión de la autoridad regulatoria y del Comité de Ética (Comité de Revisión Institucional [IRB]/Comité de Ética Independiente [IECI])

MSD presentará todos los protocolos y las enmiendas al protocolo para la aceptación/autorización por parte de la autoridad regulatoria antes de la implementación del estudio o de la enmienda, de conformidad con las regulaciones locales y/o nacionales.

El protocolo, las enmiendas al protocolo, el formulario de consentimiento informado, el manual del investigador y otros documentos pertinentes del estudio deben ser revisados y aprobados por un IRB/IEC antes de su implementación en cada centro, de conformidad con las regulaciones locales y/o nacionales y las pautas de la ICH. Los cambios que se deben hacer con urgencia en el protocolo para eliminar un peligro inmediato y para proteger la seguridad de los participantes pueden dictarse con anticipación a la aprobación del comité de ética. MSD informará a las autoridades regulatorias sobre estas nuevas medidas para proteger la seguridad de los participantes, de conformidad con las regulaciones locales y/o nacionales.

B. Seguridad

El principio rector en la toma de decisiones en los estudios clínicos es que el bienestar de los participantes es de primordial importancia. Se informará a los posibles participantes sobre los riesgos y los beneficios de la participación en el estudio, así

como sobre sus alternativas. Como mínimo, los diseños del estudio considerarán el tratamiento de referencia.

Toda participación en estudios clínicos de MSD es voluntaria. El ingreso al estudio de los participantes se realiza solo después de obtener el consentimiento informado. Los diseños de los estudios incluyen procedimientos y sistemas para la identificación, el monitoreo y la notificación de aspectos de seguridad. Los participantes pueden retirarse en cualquier momento de un estudio de MSD, sin ninguna influencia sobre su acceso a la atención médica, o la recepción de esta, que de otro modo puede estar disponible para ellos.

Durante la planificación del estudio, se evalúa la necesidad de un Comité de Monitoreo de Datos (DMC) independiente. La revisión del DMC de los datos acumulados durante la realización del estudio es integral para el bienestar de los participantes del estudio.

C. Confidencialidad

MSD se compromete a salvaguardar la confidencialidad del participante en la mayor medida posible, así como todos los derechos de protección de datos aplicables. Salvo que la ley lo exija, solo el investigador, el Patrocinador (o las personas que actúan en representación de MSD), el comité de ética y/o las autoridades regulatorias tendrán acceso a los registros médicos confidenciales que podrían identificar al participante por su nombre.

D. Investigación genómica

La investigación genómica solo se llevará a cabo de acuerdo con el protocolo y el consentimiento informado, según lo autorice el comité de ética.

E. Resultados del estudio

Al momento de brindar el consentimiento informado y de acuerdo con las leyes y regulaciones locales, se debe informar a los participantes sobre los planes para la disponibilidad de los resultados del estudio.

IV. Consideraciones financieras

A. Pagos a los investigadores

Los estudios clínicos demandan una gran cantidad de tiempo y mano de obra. Es política de MSD compensar a los investigadores (o a la institución patrocinadora) de manera justa por el trabajo realizado en apoyo de los estudios de MSD. MSD no paga incentivos para enrolar participantes en sus estudios. Sin embargo, cuando el enrolamiento resulta particularmente desafiante, se pueden realizar pagos adicionales para compensar el tiempo empleado en los esfuerzos adicionales de selección de participantes.

MSD no paga las derivaciones de participantes. Sin embargo, MSD puede compensar a los médicos que se encargan de las derivaciones por el tiempo empleado en la

1726
Karl

endo

revisión de los registros médicos y la evaluación médica para identificar a los participantes posiblemente elegibles.

B. Financiamiento de la investigación clínica

Los formularios de consentimiento informado revelarán que MSD patrocina el estudio y que al investigador o a la institución patrocinadora se le está pagando o confiriendo una subvención por realizar el estudio. Sin embargo, el comité de ética local puede descartar al menos la redacción del texto de divulgación para que concuerde con las prácticas financieras en esa institución. Como se indicó anteriormente, todas las publicaciones resultantes de los estudios de MSD indicarán a MSD como fuente de financiación.

C. Financiamiento de traslados y otras solicitudes

El financiamiento de los traslados de los investigadores y del personal de apoyo (por ejemplo, a reuniones científicas, reuniones de investigadores, etc.) deberá concordar con las pautas y prácticas locales.

D. Com Promiso del investigador

Se esperará que los investigadores revisen el Código de conducta de MSD como un apéndice al protocolo del estudio y que, al firmar el protocolo, acepten respaldar estas normas éticas y científicas.

10.1.2 Declaración de intereses económicos

Los requisitos de declaración de intereses económicos se describen en las regulaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU., Declaración de Intereses Económicos por parte de los Investigadores Clínicos (Parte 54 del Título 21 del CFR). El Patrocinador es responsable de determinar, sobre la base de estas regulaciones, si se requiere una solicitud para la declaración de intereses económicos. El investigador/los subinvestigadores están obligados a cumplir con cualquier solicitud de este tipo.

El investigador/los subinvestigadores aceptan suministrar al Patrocinador, si este lo solicita de acuerdo con la Parte 54 del Título 21 del CFR, información sobre sus intereses económicos y/o acuerdos con el Patrocinador para permitir la presentación de declaraciones de certificación y divulgación completas y exactas. El investigador/los subinvestigadores también acuerdan suministrar esta información en un formulario de certificación/divulgación, comúnmente conocido como "formulario de declaración de intereses económicos", proporcionado por el Patrocinador. El investigador/subinvestigador también acepta remitir esta información al Patrocinador en los EE. UU. para los fines antes mencionados. Esto puede implicar la transmisión de información a países que no tienen leyes que protejan los datos personales.

10.1.3 Protección de datos

El Patrocinador llevará a cabo este estudio de conformidad con todas las regulaciones aplicables de protección de datos.

El Patrocinador les asignará a los participantes un dato de identificación único. Todos los conjuntos de datos o registros de participantes que se envíen al Patrocinador contendrán solo el dato de identificación; no se enviarán nombres de participantes ni ninguna información a través de la cual se pudiese identificar a los participantes.

Se le debe informar al participante que el Patrocinador usará sus datos personales relacionados con el estudio de acuerdo con la ley local de protección de datos. También se le debe explicar al participante el nivel de divulgación.

Se le debe informar al participante que los auditores de control de calidad clínica u otro personal autorizado nombrado por el Patrocinador, los miembros apropiados del IRB/IEC y los inspectores de las autoridades regulatorias pueden examinar sus registros médicos.

10.1.3.1 Confidencialidad de los datos

Al firmar el presente protocolo, el investigador le asegura al Patrocinador que se mantendrá la confidencialidad de la información que el Patrocinador le suministre al investigador y que dicha información se compartirá con el IRB, el IEC u otro comité similar o de expertos, la institución filial y los empleados, siempre que dichos comités, institución filial y empleados asuman el compromiso de velar por dicha confidencialidad. El investigador considerará de carácter confidencial la información que se genere a partir de este estudio, salvo en la medida en que la información se incluya en una publicación conforme se estipula en la sección Publicaciones de este protocolo.

10.1.3.2 Confidencialidad de los registros de los participantes

Al firmar el presente protocolo, el investigador acuerda que el Patrocinador (o el representante del Patrocinador), el IRB/IEC o los representantes de la autoridad regulatoria podrán consultar y/o copiar documentación del estudio, a fin de verificar los datos contenidos en las hojas de trabajo/los CRF. Al firmar el formulario de consentimiento, el participante acepta este proceso. Si se fotocopiaran los documentos del estudio durante el proceso de verificación de la información incluida en las hojas de trabajo/el CRF, el participante se identificará solo mediante un código único; el nombre completo o las iniciales del participante se ocultarán antes de remitir la información al Patrocinador.

Al firmar este protocolo, el investigador acepta manejar toda la información sobre los participantes que se utilice y divulgue en relación con este estudio de conformidad con las leyes, normas y regulaciones de privacidad pertinentes.

10.1.3.3 Confidencialidad de la información del IRB/IEC

El Patrocinador debe registrar el nombre y la dirección de cada IRB/IEC que revise y apruebe este estudio. El Patrocinador también debe documentar que cada IRB/IEC cumple con los requisitos regulatorios y de la GCP de la ICH solicitando y llevando registros de los nombres y las certificaciones de los miembros del IRB/IEC y debe poner dichos registros a disposición de los organismos regulatorios para su revisión cuando le sean solicitados por estos.



PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

127

10.1.4 Estructura de los comités

10.1.4.1 Comité Consultivo Científico (SAC)

Este estudio fue desarrollado en colaboración con un SAC. El SAC está compuesto por expertos científicos del Patrocinador e independientes del Patrocinador, quienes suministrarán orientación científica y estratégica sobre diversos aspectos de los estudios clínicos y/o del desarrollo clínico, lo que puede incluir el diseño del estudio, la interpretación de los resultados del estudio y las publicaciones científicas posteriores con revisión por parte de colegas.

10.1.4.2 Comité Externo de Monitoreo de Datos

A fin de complementar el monitoreo sistemático del estudio descrito en este protocolo, un DMC externo monitoreará los datos interinos del estudio. Los miembros con derecho a voto del comité son independientes del Patrocinador. Los miembros del DMC no deben estar involucrados en el estudio de ningún otro modo (por ejemplo, no pueden ser investigadores del estudio) y no deben tener intereses contrapuestos que pudieran afectar su labor respecto del estudio.

El DMC le recomendará al EOC los pasos que se deben seguir para garantizar tanto la seguridad de los participantes como la continuidad de la integridad ética del estudio. Asimismo, el DMC evaluará los resultados interinos del estudio, considerará el riesgo y el beneficio global para los participantes del estudio (Sección 9.6) y recomendará al EOC si el estudio debe continuar de acuerdo con el protocolo.

La información específica relativa a la composición, las responsabilidades y la gobernanza, como las funciones y responsabilidades de los diversos miembros y del equipo del protocolo del Patrocinador: la facilitación de reuniones; la estructura de gobernanza del estudio, y los requisitos y la documentación adecuada de los informes, las actas y las recomendaciones del DMC se describirán en el documento constitutivo del DMC que todos los miembros del DMC revisan y aprueban.

10.1.4.3 Grupo de Validación de la Actividad de la Enfermedad

Con el objetivo de garantizar el enrolamiento de una población de pacientes acorde con los criterios de entrada y proteger la integridad de los resultados del estudio, un DAAG, compuesto por médicos calificados independientes del centro, se encargará de lo siguiente:

1. Durante el periodo de selección, revisar el diagnóstico de SLE de cada participante (según la clasificación EULAR-ACR 2019) y el puntaje de la actividad de la enfermedad para afirmar que las evaluaciones realizadas por el investigador se llevaron a cabo de forma coherente y adecuada según el protocolo y las directrices/instrucciones de medición clínica establecidas. Los revisores independientes del centro confirmarán, mediante IRF, el diagnóstico de SLE y el puntaje de la actividad de la enfermedad según los criterios de

MK-619 (006-01) PROTOCOLO FINAL

3 DE OCTUBRE DE 2023

VV-TMF-19929988

MR6

Kap

Ans

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

128

entrada asociados y que no existen problemas clínicos y/o administrativos conocidos que impidan la autorización de los participantes.

2. Después de la autorización, revisar la dosis de OCS de cada participante para confirmar que se está siguiendo la reducción gradual de OCS requerida por el protocolo y seguir revisando el puntaje de la actividad de la enfermedad del LSE para confirmar que las evaluaciones realizadas por el investigador se llevaron a cabo de forma coherente y adecuada según el protocolo y las directrices/instrucciones de las medidas clínicas establecidas en las visitas individuales y en todas las visitas.

Tanto durante la selección como después de la autorización, el DAAG consultará el puntaje cuando lo considere necesario de acuerdo con las directrices/instrucciones de medición hasta la resolución de inconsistencias y preguntas clínicas.

Los reglamentos del DAAG describirán detalladamente las responsabilidades del DAAG.

Todo el personal que participe en el proceso de validación permanecerá ciego con respecto a la asignación de la intervención del estudio a lo largo de todo el estudio.

10.1.4.4 Comité Ejecutivo de Supervisión

El EOC está compuesto por miembros del cuerpo directivo superior del Patrocinador.

El EOC recibirá las recomendaciones relacionadas con el estudio del eDMC y tomará las decisiones correspondientes.

10.1.5 Política de publicación

Los resultados de este estudio se pueden publicar o presentar en reuniones científicas.

El Patrocinador cumplirá con los requisitos para la publicación de resultados de los estudios. De conformidad con las prácticas éticas y editoriales habituales, el Patrocinador respaldará, en general, la publicación de estudios multicéntricos solo en su totalidad y no como datos de centros individuales. En este caso, se designará por mutuo acuerdo a un investigador coordinador.

Si la actividad de publicación no está dirigida por el Patrocinador, el investigador acepta enviar todos los manuscritos o resúmenes al Patrocinador antes de su envío. Esto le permite al Patrocinador proteger la información de propiedad e incluir comentarios.

La autoridad se determinará por mutuo acuerdo y en consonancia con los requisitos de autoridad del ICNJE.

10.1.6 Cumplimiento de los requisitos para el registro de los estudios y la publicación de los resultados

En virtud de las disposiciones de la FDAAA de 2007 y el Reglamento 536/2014 de estudios clínicos de la EMA, el Patrocinador del estudio es el único responsable de determinar si el estudio y sus resultados reúnen los requisitos necesarios para presentarse en <http://www.clinicaltrials.gov>, www.clinicaltrialsregister.eu, <http://www.clinicaltrialsregister.eu> u otros

MK-619 (006-01) PROTOCOLO FINAL

3 DE OCTUBRE DE 2023

VV-TMF-19929988

registros locales. MSD, como Patrocinador de este estudio, revisará este protocolo y enviará la información necesaria para cumplir con estos requisitos. Los registros de MSD no se limitan a cumplir con las regulaciones de la FDAAA o el Reglamento 536/2014 de estudios clínicos de la EMA. La información publicada les permitirá a los participantes identificar estudios posiblemente apropiados para sus afecciones y procurar participar en ellos comunicándose con un número de contacto central a fin de obtener más información sobre los centros pertinentes donde se realiza el estudio y la información de contacto de los centros del estudio.

Al firmar el presente protocolo, el investigador reconoce que las obligaciones legales en virtud de la FDAAA, el Reglamento 536/2014 de estudios clínicos de la EMA u otros registros localmente requeridos le corresponden al Patrocinador y acepta no presentar ninguna información sobre este estudio o sus resultados a esos registros.

10.1.7 Cumplimiento con la ley, auditoría y exclusión

Al firmar este protocolo, el investigador confirma que realizará el estudio de manera eficiente y diligente, y de conformidad con este protocolo, con las normas generalmente aceptadas de las GCP (por ejemplo, las GCP de la ICH; pautas consolidadas y otras pautas de GCP generalmente aceptadas) y todas las leyes, normas y regulaciones federales, estatales y locales aplicables relacionadas con la realización del estudio clínico.

El Código de conducta, una recopilación de objetivos y consideraciones que rigen la conducción ética y científica de las investigaciones clínicas patrocinadas por MSD, figura en el apéndice bajo el título Código de conducta para la realización de estudios clínicos.

El investigador se compromete a no solicitar reembolso por parte de los participantes, sus proveedores de seguros o programas gubernamentales por procedimientos incluidos como parte del estudio, reembolsados al investigador por el Patrocinador.

Si hubiese alguna inspección de una autoridad regulatoria relacionada con el estudio, el investigador deberá informárselo sin demora al Patrocinador.

El investigador se compromete a suministrarle al Patrocinador toda información pertinente procedente de hallazgos/observaciones de inspecciones para permitir que el Patrocinador ayude a responder a las citaciones que surjan a raíz de la inspección por parte de la autoridad regulatoria, y le entregará al Patrocinador una copia de la respuesta propuesta para consultarle antes de enviarla a la autoridad regulatoria.

Las personas que hayan sido inhabilitadas por algún tribunal o autoridad regulatoria para realizar estudios clínicos o trabajar en ellos no podrán participar en los estudios del Patrocinador. El investigador informará de inmediato por escrito al Patrocinador si se inhabilita a alguna persona que participa en la realización del estudio o si hay algún procedimiento de inhabilitación pendiente, o bien, según el leal saber y entender del investigador, si hay riesgos de que tenga lugar una inhabilitación.

En el caso de los investigadores que se encuentran en países donde hay incumplimientos serios de los requisitos de notificación, el investigador le informará de inmediato al

Patrocinador cualquier sospecha de incumplimiento serio o cualquier incumplimiento serio de dichos requisitos. A menos que se defina un mayor detalle en los requisitos aplicables, un incumplimiento serio se define como "cualquier incumplimiento de las regulaciones aplicables del estudio clínico o del protocolo del estudio clínico que, probablemente, afecte en gran medida los siguientes aspectos: (i) la seguridad o los derechos de un participante del estudio o (ii) la confiabilidad y solidez de los datos que se generan en el estudio clínico".

10.1.8 Garantía de calidad de los datos

Todos los datos de los participantes relacionados con el estudio se registrarán en un CRF impreso o electrónico, a menos que se transmitan electrónicamente al Patrocinador o su persona designada (por ejemplo, datos de laboratorio). El investigador o la persona designada calificada son responsables de verificar que los datos ingresados sean precisos y correctos, lo que deben confirmar con su firma física o electrónica en el CRF.

La información detallada sobre los procedimientos de gestión de datos para este protocolo se suministrará por separado.

El investigador debe mantener una documentación exacta (datos fuente) que respalde la información ingresada en el CRF.

El investigador debe permitir monitoreos, auditorías, revisiones del IRB/IEC e inspecciones de organismos reguladores en relación con el estudio y suministrar acceso directo a los documentos fuente.

El investigador proporcionará sin demora la documentación completa del estudio al Patrocinador cuando este la solicite. Además, dicha información también estará disponible en el centro del estudio a solicitud de los representantes del Patrocinador o de autoridades regulatorias para su inspección, copiado, revisión o auditoría, en todo momento oportuno.

El investigador acuerda tomar inmediatamente las medidas necesarias requeridas por el Patrocinador o las autoridades regulatorias como resultado de una auditoría o inspección para solucionar deficiencias en la documentación del estudio y en las hojas de trabajo/los CRF.

El Patrocinador o la persona designada son responsables de la gestión de datos de este estudio, incluida la verificación de calidad de los datos.

Los monitores del estudio realizarán continuas revisiones y verificaciones de los datos fuente para confirmar que los datos ingresados en el CRF por personal autorizado del centro sean exactos, estén completos y se puedan verificar a partir de los documentos fuente; que los derechos y la seguridad de los participantes estén protegidos; y que el estudio se esté llevando a cabo de conformidad con el protocolo actualmente aprobado y con cualquier otro acuerdo del estudio, la GCP de la ICH y todos los requisitos regulatorios aplicables.

El investigador debe conservar los registros y documentos, incluido el consentimiento informado documentado de los participantes, correspondientes a la conducción de este estudio, durante 15 años después de la conclusión del estudio, a menos que las regulaciones locales o las políticas institucionales exijan un periodo de conservación sin más prolongado. No se podrá destruir ningún registro durante el periodo de conservación sin



la aprobación escrita del Patrocinador. No se pueden transferir registros a otra ubicación o parte sin notificación por escrito al Patrocinador.

10.1.9 Documentos fuente

Los documentos fuente suministran evidencia de la existencia del participante y corroboran la integridad de los datos recopilados. El investigador/la institución debe mantener los documentos fuente correctos y precisos, y los registros del estudio que incluyen todas las observaciones pertinentes sobre cada uno de los participantes del centro. Los documentos y datos fuente deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales y precisos, y deben estar completos. Los cambios en los datos fuente deben ser trazables, no deben ocultar la entrada original y deben explicarse si es necesario (por ejemplo, mediante un registro de auditorías). Los documentos fuente se archivan en el centro del investigador.

Los datos informados en el CRF o ingresados en el eCRF que se transcriben desde los documentos fuente deben concordar con los documentos fuente; si no concuerdan, se deben explicar las discrepancias. Según el estudio, es posible que el investigador/la institución deba solicitar registros médicos previos o que deba transferirlos. Además, los registros médicos actuales deben estar disponibles.

10.1.10 Cierre del estudio y del centro

El Patrocinador o la persona designada podrán detener el estudio o la participación de un centro del estudio por razones médicas, de seguridad, regulatorias, administrativas o de otro índole de conformidad con las leyes, regulaciones y GCP aplicables.

En el caso de que el Patrocinador ponga fin de manera prematura a la participación de un determinado centro del estudio, el Patrocinador o la persona designada notificarán de inmediato al IRB/IEC de ese centro del estudio según lo especificado por los requisitos regulatorios que correspondan.

MRG

Karp

CNS

10.2 Apéndice 2. Pruebas clínicas de laboratorio

- El laboratorio central realizará las pruebas detalladas en la Tabla 9.
- Los resultados del laboratorio local solo se requieren en caso de que los resultados del laboratorio central no estén disponibles a tiempo para la administración de la intervención del estudio y/o la evaluación de la respuesta. Si se requiere una muestra local en una visita programada, es importante que la muestra para el análisis central se obtenga al mismo tiempo. Además, si los resultados del laboratorio local se utilizan para tomar una decisión o hacer una evaluación de la respuesta en relación con la intervención del estudio, se deben ingresar los resultados en el CRF.
- Los requisitos específicos del protocolo para la inclusión o exclusión de los participantes se detallan en la Sección 5.
- Se pueden realizar pruebas adicionales en cualquier momento durante el estudio según lo considere necesario el investigador o lo exijan las regulaciones locales.

Tabla 9 Evaluaciones de laboratorio requeridas por el protocolo

Evaluaciones de laboratorio	Parámetros				
	Recuento de plaquetas	Recuento de RBC	Indicadores de RBC	Recuento de WBC con fórmula leucocitaria:	
Hematología			MCV	Neutrófilos	
			MCH	Monocitos	
Análisis bioquímicos			% de reticulocitos	Eosinófilos	
			Hemoglobina	Basófilos	
Análisis de orina			Hematocrito	AST/SGOT	Bilirrubina total (y bilirrubina directa, si la bilirrubina total está por encima del ULN)
			BUN		Fósforo
Análisis de orina de rutina			Albumina	Bicarbonato	Cloruro
			Creatinina	Sodio	Proteína total
Pruebas de embarazo			Azúcar en la sangre en ayunas	Calcio	ALT/SGPT
				Fosfatasa alcalina	
Pruebas de embarazo					
Pruebas de embarazo					

Evaluaciones de laboratorio	Parámetros
Otras pruebas de la selección	- FSH (según se requiera, solo en PSCQ). - Serología (anticuerpos del VIH, HBsAg, HBeAb, anticuerpo del VHC).¹ - Prueba QuantiFERON-TB Gold - Prueba PCR (solo necesaria para los participantes que tengan síntomas de COVID-19).
Otras pruebas	- Panel de anticuerpos y panel de antígenos de los virus. - Prueba de Coomb directa para evaluar la actividad en BILAG-2004 (realizada a nivel local si es necesario). - Anti-dsADN y complemento (C3, C4) para evaluar la actividad en SLEDAI híbrido.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; BUN = nitrógeno ureico en sangre; COVID-19 = enfermedad por infección por coronavirus 2019; ADN = ácido desoxirribonucleico; DsADN = ácido desoxirribonucleico bicatenario; FSH = hormona estimulante de folículos; HBsAb = anticuerpo del núcleo de la hepatitis B; HBsAg = anticuerpo de superficie de la hepatitis B; VHB = virus de la hepatitis B; HCG = gonadotropina coriónica humana; VHC = virus de la hepatitis C; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; MCH = hemoglobina corpuscular media; MCV = volumen corpuscular medio; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; PCC = participante con capacidad de conectar; PSCQ = participante sin capacidad de conectar; RBC = recuento de glóbulos rojos; ARN = ácido ribonucleico; SCOT = transaminasa glutámico-oxalacética sérica; SGPT = transaminasa glutámico-pirúvica sérica; SLEDAI = índice de actividad de la enfermedad lupica extensa sistémica; ULN = límite superior de la normalidad; WBC = recuento de glóbulos blancos.

a. Se necesitarán pruebas adicionales para lo siguiente:

- Los participantes con HBeAb positivo y HBsAg negativo deben someterse a más pruebas de detección del ADN-VHB.
- Los participantes con Ab VHC positivo deben someterse a pruebas adicionales de ARN-VHC.

Nota: todas las evaluaciones de laboratorio requeridas por el estudio serán realizadas por un laboratorio central, a excepción de las pruebas de embarazo en orina y la prueba PCR para COVID-19.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos adicionales específicos de cada país.

El investigador (o la persona designada médicamente calificada) debe documentar la revisión de cada informe de seguridad de laboratorio.

10.3 Apéndice 3. Eventos adversos: definiciones y procedimientos para su registro, evaluación, seguimiento e informe

10.3.1 Definiciones de error de medicación, uso indebido y abuso

Error de medicación

Se trata de una falla no intencionada en el proceso de tratamiento farmacológico que provoca o puede provocar un daño al paciente.

Uso indebido

Se trata de situaciones donde intencionalmente no se siguen las condiciones de uso del producto farmacéutico, de modo que se usa de manera inadecuada.

Abuso

Se trata de situaciones donde el producto farmacéutico se usa, de manera esporádica o continua, de forma deliberadamente excesiva para obtener una recompensa psicológica o fisiológica, o un efecto deseado ajeno al tratamiento.

10.3.2 Definición de AE

Definición de AE

- Un AE es una manifestación médica no deseada en un participante de un estudio clínico, temporalmente asociada al uso de la intervención del estudio, sin importar que se considere o no relacionada con la intervención del estudio.

Nota: un AE, por lo tanto, puede ser cualquier signo no favorable y no intencionado (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), un síntoma o una enfermedad (nuevos o exacerbados) asociados temporalmente al uso de una intervención del estudio.

Nota: a los efectos de la definición de AE, "intervención del estudio" incluye los productos farmacéuticos, los productos biológicos, las vacunas, los fármacos diagnósticos, los dispositivos médicos, los productos de combinación o los procedimientos especificados en el protocolo, ya sea que estén en investigación o sean comercializados (incluidos el placebo, los comparadores activos o la intervención de preinclusión), fabricados, autorizados, suministrados o distribuidos por el Patrocinador para su uso en seres humanos en este estudio.

Eventos que cumplen con la definición de AE

- Resultados de pruebas de laboratorio (análisis hematológicos, bioquímicos y de orina) u otras evaluaciones de seguridad (por ejemplo, ECG, exploraciones por imágenes radiológicas, mediciones de signos vitales) anormales, incluidos los que empecoran con respecto al valor inicial, o se consideran clínicamente significativos según el criterio médico y científico del investigador.



- La reagudización de una afección preexistente crónica o intermitente, incluido un aumento en la frecuencia y/o la intensidad de la afección.
- La detección o el diagnóstico de nuevas afecciones después de la administración de la intervención del estudio aun cuando puedan haber estado presentes antes del inicio del estudio.
- Signos, síntomas o secuelas clínicas de una sospecha de interacción farmacológica.
- Signos, síntomas o secuelas clínicas de una sospecha de sobredosis de la intervención del estudio o de un medicamento concomitante.
- En todos los informes de sobredosis (ya sea accidental o intencional) con un AE asociado, el término AE debe reflejar los síntomas clínicos o el resultado anormal de la prueba. A fin de notificar una sobredosis para la que no se observan síntomas clínicos ni resultados anormales de laboratorio asociados, se utiliza la terminología "sobredosis accidental o intencional sin efecto adverso".
- Cualquier cáncer nuevo o progresión del cáncer existente.

Eventos que NO cumplen con la definición de AE

- Procedimiento médico o quirúrgico (por ejemplo, endoscopia, apendicectomía); la afección que conduce al procedimiento es el AE.
- Situaciones en las que no haya ocurrido una manifestación médica no deseada (ingreso en un hospital por motivos sociales y/o comodidad).
- Fluctuaciones diarias previstas de enfermedades o afecciones preexistentes presentes o detectadas al inicio del estudio que no empeoran.
- Intervenciones quirúrgicas programadas antes del consentimiento informado para tratar una afección preexistente que no ha empeorado.
- Consulte las excepciones específicas del protocolo en la Sección 8.4.6.

10.3.3 Definición de SAE

Si un evento no es un AE según la definición anterior, entonces no puede ser un SAE, aunque se cumplan las condiciones para considerarlo serio.

Un SAE se define como cualquier manifestación médica no deseada que, en cualquier dosis, cumpla con lo siguiente:

- a. Causa la muerte.
- b. Pone en riesgo la vida.
La frase "pone en riesgo la vida" en la definición de "serio" se refiere a un evento en el que el participante corría 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.

- c. Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente.
"Hospitalización" se define como "ingreso hospitalario": independientemente de la duración de la estadía, aun cuando la hospitalización sea una medida preventiva para observación constante. (Nota: la hospitalización para una intervención optativa para tratar una afección preexistente que no se haya agravado no constituye un SAE). Una afección preexistente es un estado clínico diagnosticado antes del uso de un producto de MSD y documentado en los antecedentes médicos del participante.
- d. Causa una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
El término "discapacidad" significa "una interrupción sustancial de la capacidad de una persona para realizar las funciones vitales normales".
Esta definición no incluye experiencias de importancia médica relativamente menor, como dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, influenza y traumatismo accidental (por ejemplo, esguince de tobillo) sin complicaciones, que puedan interferir en las funciones vitales normales de la vida cotidiana o impedir las, pero que no constituyen alteraciones importantes.
- e. Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.
En descendientes de participantes que toman el producto, independientemente del tiempo hasta el diagnóstico.
- f. Otros eventos médicos importantes.
Se debe poner en práctica el criterio médico o científico para decidir si el informe de SAE es apropiado en otras situaciones como eventos médicos importantes que, posiblemente, no pongan de inmediato en riesgo la vida ni provoquen la muerte o la hospitalización, pero que pueden poner en peligro al participante o requerir una intervención médica o quirúrgica para evitar 1 de los otros desenlaces clínicos enumerados en la definición anterior. Estos eventos generalmente deberían considerarse serios.
Entre los ejemplos de dichos eventos médicos se incluyen tumores invasivos o malignos, tratamiento intensivo en un servicio de emergencias o en el domicilio particular por broncoespasmo alérgico, discrasias sanguíneas o convulsiones que no dan lugar a una hospitalización, o el desarrollo de farmacodependencia o adicción.

10.3.4 Otros eventos informados

Otros eventos que deben informarse

Además de los criterios mencionados arriba, los AE que cumplan con cualquiera de los criterios que se presentan a continuación, aunque no sean serios conforme a la definición del ICH, requieren notificación al Patrocinador.

- Es un cáncer.
- Está asociado a una sobredosis.

PRODUCTO: NR-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

137

10.3.5 Registro de AE y SAE

Registro de AE y SAE

- Cuando ocurre un AE/SAE, es responsabilidad del investigador revisar toda la documentación (por ejemplo, notas de progreso del hospital, informes de laboratorio y de diagnóstico) relacionada con el evento.
- El investigador registrará toda la información pertinente del AE/SAE en los CRF/Notas de trabajo de AE en cada examen.
- No se acepta que el investigador envíe fotocopias de los registros médicos del participante al Patrocinador en vez de completar la página de AE del CRF.
- Puede haber casos en los que el Patrocinador solicite copias de registros médicos para ciertos casos. En este caso, todos los datos de identificación del participante, excepto el número de participante, deberían enmascarse en las copias de los registros médicos antes de enviárselas al Patrocinador.
- El investigador intentará establecer un diagnóstico del evento basado en signos, síntomas y/u otra información clínica. En dichos casos, el diagnóstico (no los signos/síntomas individuales) se documentará como el AE/SAE.

Evaluación de la intensidad

- Un evento se define como "serio" cuando cumple por lo menos 1 de los desencadenantes predefinidos según lo descrito en la definición de un SAE, no cuando se lo clasifica como grave.
- El investigador realizará una evaluación de la intensidad de cada AE y SAE (y otros eventos de seguridad notificables) informado durante el estudio y le asignará 1 de las siguientes categorías:
 - Leve: un evento que es fácilmente tolerado por el participante, que causa molestias mínimas y que no interfiere con las actividades cotidianas (en estudios pediátricos, la identificación de los síntomas, pero estos son fácilmente tolerados).
 - Moderado: un evento que causa molestias suficientes para interferir con las actividades cotidianas normales (en estudios pediátricos, actuar definitivamente como que algo anda mal).
 - Grave: un evento que impide las actividades cotidianas normales. Un AE que es evaluado como grave no debe confundirse con un SAE. "Grave" es una categoría utilizada para calificar la intensidad de un evento, y se pueden evaluar como graves tanto los AE como los SAE (en estudios pediátricos, malestar extremo o incapacidad de realizar las actividades habituales).

MX-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMIF-19929888

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: NR-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

Evaluación de la causalidad

- ¿La intervención del estudio provocó el AE?
- El investigador, que es un médico calificado, determinará la probabilidad de que la intervención del estudio haya causado el AE. Las iniciales firmadas y fechadas del investigador en el documento fuente o en la hoja de trabajo que respalda la causalidad anotada en el formulario de AE garantizan que una persona médicamente calificada realizó la evaluación de la causalidad. Este documento rubricado debe conservarse durante el plazo regulatorio requerido. Los criterios expuestos a continuación pretenden servir de pautas de referencia para ayudar al investigador a evaluar la probabilidad de una relación entre el producto de prueba y el AE en función de la información disponible.
- Los siguientes componentes se utilizarán para evaluar la relación entre la intervención del estudio y el AE; mientras mayor sea la correlación con los componentes y sus respectivos elementos (en cantidad y/o intensidad), mayor será la probabilidad de que la intervención del estudio haya causado el AE.

Exposición: ¿Existen pruebas de que el participante estuvo realmente expuesto a la intervención del estudio, como un historial confiable, una evaluación aceptable del cumplimiento (recuento de píldoras, diario, etc.), un efecto farmacológico previsto o una medición del fármaco/metabolito en una muestra corporal?

Evaluación temporal: ¿El AE se produjo en una secuencia de tiempo razonable desde la administración de la intervención del estudio? ¿Es el momento de aparición del AE compatible con un efecto inducido por el fármaco (se aplica a estudios con un producto farmacológico en investigación)?

Causa probable: ¿No existe otra causa que explique razonablemente el AE, como una enfermedad subyacente, otros fármacos/vacunas u otros factores intrínsecos o ambientales?

Retiro: ¿Se discontinuó o redujo la dosis/exposición/frecuencia de la intervención del estudio?

- Si la respuesta es afirmativa, ¿se resolvió o mejoró el AE?
 - Si la respuesta es afirmativa, este es un retiro positivo.
 - Si la respuesta es negativa, este es un retiro negativo.
- (Nota: este criterio no corresponde si: [1] el AE provocó la muerte o discapacidad permanente, [2] el AE se resolvió/mejoró a pesar de continuar con el uso de la intervención del estudio, [3] el estudio es un estudio farmacológico de dosis única o [4] las intervenciones del estudio se utilizan solo 1 vez).

Reexposición: ¿Se expuso nuevamente al participante a la intervención del estudio en este estudio?

- Si la respuesta es afirmativa, ¿se repitió o agravó el AE?
 - Si la respuesta es afirmativa, esta es una reexposición positiva.
 - Si la respuesta es negativa, esta es una reexposición negativa.
- (Nota: este criterio no corresponde si: [1] el AE inicial provocó la muerte o discapacidad permanente, [2] el estudio es un estudio farmacológico de dosis única o [3] las intervenciones del estudio se utilizan solo 1 vez).

NR-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMIF-19929888

3 DE OCTUBRE DE 2023



NOTA: SI SE PLANIFICA UNA REEXPOSICIÓN POR UN AE QUE FUE SERIO Y QUE PUEDE HABER SIDO PROVOCADO POR LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO O SI LA REEXPOSICIÓN A LA INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO REPRESENTA UN RIESGO ADICIONAL POSIBLEMENTE SIGNIFICATIVO PARA EL PARTICIPANTE, LA REEXPOSICIÓN DEBE SER PREVIAMENTE APROBADA POR EL DIRECTOR CLÍNICO DEL PATROCINADOR Y, SI SE REQUIERE, POR EL IRB/IEC.

- Coherencia con el perfil de la intervención del estudio: ¿es compatible la presentación clínica patológica del AE con el conocimiento previo que se tiene sobre la intervención del estudio o las características farmacológicas o toxicológicas de la clase de fármaco?
- Un investigador, que es un médico calificado, notificará la evaluación de la relación en las hojas de trabajo/los CRF de acuerdo con su mejor criterio clínico, incluida la consideración de los elementos antes mencionados.
- Utilice como guía la siguiente escala de criterios (no todos los criterios deben estar presentes para indicar una relación con la intervención del estudio).

Si, existe una posibilidad razonable de relación con la intervención del estudio:

- Existen pruebas de exposición a la intervención del estudio. La secuencia temporal de la aparición del AE en relación con la administración de la intervención del estudio es razonable. Es más probable que el AE tenga su explicación en la intervención del estudio que en otra causa.

No, no existe una posibilidad razonable de relación con la intervención del estudio:

- El participante no recibió la intervención del estudio. O BIEN la secuencia temporal de la aparición del AE en relación con la administración de la intervención del estudio no es razonable. O BIEN es más probable que exista otra causa que explique el AE en vez de la intervención del estudio. (También se registra en el caso de un participante con sobredosis sin ningún AE asociado).
- El investigador debe revisar y suministrar una evaluación de la causalidad para cada AE SAE y documentarla en las notas médicas.
- Puede haber situaciones en las que haya ocurrido un SAE y el investigador cuente con información mínima para incluir en el informe inicial al Patrocinador. Sin embargo, es muy importante que el investigador realice siempre una evaluación de la causalidad de cada evento antes de transmitir inicialmente los datos del SAE al Patrocinador.
- El investigador podrá cambiar su opinión sobre la causalidad a la luz de la información de seguimiento y enviar un informe de seguimiento del SAE con la evaluación de la causalidad actualizada.
- La evaluación de la causalidad es 1 de los criterios utilizados cuando se determinan los requisitos de notificación regulatoria.

Seguimiento de AE y SAE

- El investigador está obligado a realizar u organizar la realización de mediciones y/o evaluaciones complementarias según lo indicado médicamente o según lo solicite el Patrocinador para dilucidar la naturaleza y/o la causalidad del AE o SAE de la forma más completa posible. Esto puede incluir pruebas o investigaciones de laboratorio adicionales, exámenes histopatológicos o consultas con otros profesionales de la salud.

MP26

CNSO

- La información nueva o actualizada se registrará en el CRF.
- El investigador enviará cualquier dato actualizado sobre SAE al Patrocinador dentro de las 24 horas de haber recibido la información.

10.3.6 Informe de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables al Patrocinador

Informe de AE, SAE y otros eventos de seguridad notificables al Patrocinador mediante la herramienta de recolección electrónica de datos

- El mecanismo principal para el informe al Patrocinador será la herramienta de EDC. Los procedimientos de informe electrónico se encuentran en las pautas de ingreso de datos en la EDC (o equivalente).
- Si el sistema electrónico no está disponible durante más de 24 horas, el centro utilizará el formulario de informe de AE en papel.
- Para conocer los requisitos de los plazos de notificación, consulte la Sección 8.4.1.
- El centro ingresará los datos de SAE en el sistema electrónico tan pronto como estén disponible.
- Una vez que se concluye el estudio en un centro determinado, la herramienta de EDC se desconectará para evitar la entrada de nuevos datos o cambios en los datos existentes.
- Si un centro recibe un informe de un nuevo SAE de un participante del estudio o recibe datos actualizados sobre un SAE informado previamente después de que la herramienta de EDC se haya desconectado, entonces el centro puede reportar esta información en un formulario de SAE en papel o por teléfono (consulte la siguiente sección).
- Los contactos para el informe de SAE se pueden encontrar en la carpeta de archivos del estudio del investigador (o equivalente).

Informes de SAE al Patrocinador a través del CRF en papel

- Si la herramienta de EDC no está operativa, la transmisión por fax o por correo electrónico seguro del CRF de SAE en papel es el método preferido para comunicar esta información al Patrocinador.
- En circunstancias muy poco comunes y en ausencia de equipo de fax, la notificación por teléfono es aceptable con una copia de la herramienta de recopilación de datos de SAE enviada por correo urgente o servicio de mensajería.
- La notificación inicial por teléfono no sustituye el requisito de que el investigador complete y firme las páginas de SAE del CRF dentro de los plazos de informe designados.
- Los contactos y las instrucciones para el informe de SAE y los procedimientos de informe en papel se pueden encontrar en la carpeta de archivos del estudio del investigador (o equivalente).

PRODUCTO: NR-619;
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

141

10.4 Apéndice 4. Productos combinados de fármaco-dispositivo/productos farmacéuticos combinados: definiciones, reclamos por la calidad del producto/el mal funcionamiento: definiciones, registro y seguimiento

Los procedimientos de registro y seguimiento que se describen en este protocolo se aplican a los productos combinados de fármaco-dispositivo/productos farmacéuticos combinados. A los fines de esta sección, los dispositivos dentro del alcance de la recopilación de información sobre dispositivos incluyen productos combinados de fármaco-dispositivo/productos farmacéuticos combinados, según lo indicado en la Sección 6.1.1. Los reclamos por la calidad del producto/el mal funcionamiento se deben informar al Patrocinador.

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada país.

10.4.1 Definiciones

Producto combinado: un producto compuesto por cualquier combinación de un fármaco, un dispositivo y un producto biológico. Cada fármaco, dispositivo y producto biológico incluido en un producto combinado se denomina "componente" del producto de combinación.

Reclamo: cualquier comunicado escrito, electrónico u oral que alegue deficiencias relativas a la identidad, la calidad, la durabilidad, la confiabilidad, la seguridad, la eficacia o el funcionamiento de un dispositivo después de que se libere para la distribución.

Un reclamo no necesariamente tiene que involucrar a un usuario ni a ninguna otra persona.

Mal funcionamiento: la falla de un dispositivo, incluido el componente del dispositivo de un producto combinado, que le impide cumplir con sus especificaciones de rendimiento o funcionar según lo previsto. Las especificaciones de rendimiento incluyen todas las declaraciones realizadas en la ficha técnica del dispositivo médico o de una parte constitutiva del dispositivo. El rendimiento esperado de un dispositivo hace referencia al uso previsto para el cual el dispositivo está etiquetado o comercializado.

Dispositivo médico: cualquier instrumento, aparato, material, implemento, máquina, artilugio, implante, reactivo *in vitro* u otro artículo similar o relacionado, incluido un componente o accesorio destinado a ser utilizado en el diagnóstico de enfermedades u otras afecciones, o en la curación, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades, en el ser humano o en otros animales, o destinado a afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano o de otros animales, y que no alcance ninguno de sus objetivos principales previstos mediante una reacción química dentro o sobre el cuerpo humano o de otros animales, y que no dependa de ser metabolizado para el logro de cualquiera de sus principales propósitos previstos.

PQC: cualquier comunicado (oral o escrito) que describa un posible defecto relacionado con la identidad, la concentración, la calidad, la pureza o el funcionamiento de un producto, que haya sido identificado por clientes externos. Esto incluye el posible mal funcionamiento de un dispositivo o los componentes de un dispositivo.

NR-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: NR-619;
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

142

Deterioro serio de la salud/lesión seria/enfermedad seria: incluye lo siguiente:

1. Enfermedad que pone en riesgo la vida, incluso si es de naturaleza temporal.
2. Provoca un deterioro permanente de una función corporal o un daño permanente de una estructura corporal.
3. Una afección que requiere una intervención médica o quirúrgica, incluida la hospitalización u hospitalización prolongada para evitar un deterioro permanente de una función corporal o un daño permanente a una estructura corporal.
4. Casos que se consideran médicamente significativos.
5. Malestar fetal, muerte fetal o cualquier anomalía congénita o defecto de nacimiento.

"Permanente" significa un deterioro o daño irreversible a una estructura o función corporal, y excluye cualquier deterioro o daño insignificante.

Las definiciones y los requisitos de notificación/documentación específicos de Japón se encuentran en la Sección 10.7.

10.4.2 Registro, evaluación de la causalidad y seguimiento de los reclamos, los PQC/el mal funcionamiento

Registro

Cuando se produce un reclamo que incluye un PQC/mal funcionamiento, es responsabilidad del investigador revisar toda la documentación relacionada con el evento (por ejemplo, notas de evolución hospitalaria, informes de laboratorio e informes de pruebas diagnósticas).

Los eventos adversos que se produzcan durante el estudio se incluirán en los registros médicos (o su equivalente) del participante, de acuerdo con la práctica clínica habitual del investigador, y en el CRF correspondiente (en papel o electrónico), según las instrucciones suministradas en las pautas de ingreso de datos (o su equivalente). La información sobre el producto farmacéutico combinado/el dispositivo que sea una parte constitutiva de un producto combinado de fármaco y dispositivo se recopilará y se informará al Patrocinador en el mismo plazo que los SAE, de conformidad con la Sección 8.4.1, por medio del CRF (en papel o electrónico). Los PQC/el mal funcionamiento se deben informar al Patrocinador.

Es importante que el investigador suministre una evaluación de la causalidad (relación con el dispositivo médico) en el momento del informe inicial.

NR-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



Evaluación de la causalidad

Una "posibilidad razonable" de relación implica que hay hechos, pruebas y/o argumentos que indican una relación causal.

El investigador utilizará su criterio clínico para determinar la relación.

Deben considerarse e investigarse causas alternativas, como enfermedades subyacentes, tratamientos concomitantes y otros factores de riesgo, así como la relación temporal del evento con la administración de la intervención del estudio.

Seguimiento

El investigador llevará a cabo mediciones y/o evaluaciones complementarias, o hará los arreglos para su realización, según indicación médica o de acuerdo con la solicitud del Patrocinador, a fin de esclarecer la naturaleza y/o la causalidad del evento de la manera más exhaustiva posible.

10.5 Apéndice 5. Guía sobre métodos anticonceptivos**10.5.1 Definiciones****Participantes con capacidad de concebir (PCC)**

Se considera que una participante a la que se le asignó sexo femenino al nacer tiene la capacidad de quedar embarazada después de la menarquia y es capaz de quedar embarazada hasta la posmenopausia, a menos que sea estéril de manera permanente (consulte a continuación):

Si la fertilidad no es clara (por ejemplo, amenorrea en adolescentes o atletas) y un ciclo menstrual no puede confirmarse antes de la primera dosis de la intervención del estudio, se debe considerar realizar evaluaciones adicionales.

Las participantes a las que se les asignó sexo femenino al nacer que se encuentran en las siguientes categorías no son capaces de quedar embarazadas y, por lo tanto, no son consideradas PCC:

- Mujeres premenárrquicas
- Mujeres posmenopáusicas con 1 de las siguientes cirugías:
 - Histerectomía documentada
 - Salpingectomía bilateral documentada
 - Ooforectomía bilateral documentada

En el caso de las mujeres con infertilidad permanente debido a una causa médica alternativa que no sea alguna de las anteriores (por ejemplo, agenesia útero vaginal o síndrome de insensibilidad de los andrógenos), el ingreso en el estudio quedará a criterio del investigador.

Nota: la documentación puede tener como base la revisión de los registros médicos de la participante, el examen médico o la entrevista sobre los antecedentes médicos por parte del personal del centro.

- Mujeres posmenopáusicas
 - El estado de posmenopausia se define como la falta de menstruación durante 12 meses sin una causa médica alternativa.
 - Se puede utilizar un nivel alto de FSH en el intervalo posmenopáusico para confirmar un estado posmenopáusico en participantes a las que se les asignó sexo femenino al nacer que no usen anticonceptivos hormonales ni HRT. Sin embargo, en ausencia de 12 meses de amenorrea, se requiere la confirmación mediante 2 mediciones de FSH en el intervalo posmenopáusico.
 - Las participantes a las que se les asignó sexo femenino al nacer que estén recibiendo HRT y cuyo estado menopáusico esté en duda deberán usar uno de los métodos anticonceptivos altamente efectivos no hormonales si desean continuar con su HRT durante el estudio. De lo contrario, deben discontinuar la HRT para permitir la confirmación del estado posmenopáusico antes del enrolamiento en el estudio.

10.5.2 Requisitos de anticoncepción

Entre los métodos anticonceptivos permitidos durante el estudio, se incluyen los siguientes:
Métodos anticonceptivos altamente efectivos que tienen baja dependencia del usuario.^a <i>Tasa de fallas de < 1% por año cuando se utilizan de forma constante y correcta.</i>
• Implante anticonceptivo subdérmico que solo contiene progestágeno.^{b, c} • SIU.^{b, c} • DIU no hormonal. • Oclusión tubárica bilateral.
• Pareja con azoospermia (por vasectomía o por efecto secundario a una causa médica). todas las parejas sexuales de la PCC deben ser azoospermicas. La participante debe brindar una confirmación verbal de la azoospermia de la pareja durante los antecedentes médicos. De lo contrario, se debe utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo adicional. Un ciclo de espermatogénesis dura aproximadamente 90 días.
Métodos anticonceptivos altamente efectivos que dependen del usuario.^b <i>Tasa de fallas de < 1% por año cuando se utilizan de forma constante y correcta.</i> ^{b, c}
• Anticonceptivos hormonales combinados (que contienen estrógeno y progestágeno).^{b, c} - Orales. - Intravaginales. - Transdérmicos. - Inyectables. • Anticonceptivos hormonales que solo contienen progestágeno.^{b, c} - Orales. - Inyectables.
Abstinencia sexual
• La abstinencia sexual se considera un método altamente efectivo solo si se define como la abstención de las relaciones sexuales penico-vaginales con una pareja capaz de producir espermia, durante todo el período de riesgo relacionado con la intervención del estudio. Se debe evaluar la confiabilidad de la abstinencia sexual en relación con la duración del estudio y el estilo de vida preferido y habitual de la participante.

^a Las tasas de fallas por uso habitual son misalías que las tasas de fallas por uso perfecto (es decir, cuando se usa de forma constante y correcta).

^b La PCC debe usar condones para el pene o externos además del método anticonceptivo hormonal.

^c Si se reduce a nivel local de acuerdo con las pautas del CTFG, los anticonceptivos aceptables se limitan a aquellos que inhiben la ovulación.

^d El SIU es un DIU que libera progestina.

Nota:

- La oclusión tubárica incluye la ligadura de trompas.

CTFG = Grupo de Facilitación de Estudios Clínicos; CTFC = dispositivo intrauterino; SIU = sistema intrauterino liberador de hormonas; PCC = participante con capacidad de concebir.

10.6 Apéndice 6. Obtención y manejo de muestras para la investigación biomédica futura

Consulte el Apéndice 7 para conocer los requisitos específicos de cada parámetro.

1. Definiciones

- Biomarcador: molécula biológica que se encuentra en la sangre, en otros fluidos corporales o en tejidos, y que es un signo de un proceso normal o anormal, o de una afección o enfermedad. Un biomarcador se puede utilizar para ver con qué eficacia responde el organismo a un tratamiento para una enfermedad o afección.¹
- Farmacogenómica: la investigación de las variaciones de las características del ADN y el ARN relacionadas con la respuesta al fármaco/² la vacuna.²
- Farmacogenética: la farmacogenética es un subgrupo de la farmacogenómica que consiste en la influencia de las variaciones en la secuencia del ADN sobre la respuesta al fármaco/² la vacuna.²
- ADN: ácido desoxirribonucleico.
- ARN: ácido ribonucleico.

2. Alcance de la investigación biomédica futura^{3,4}

Las muestras para las que se otorgó el consentimiento y/o que se obtuvieron en este estudio, según lo descrito en la Sección 8.9, se utilizarán en diversos experimentos para comprender lo siguiente:

- La biología de cómo funciona un fármaco/una vacuna.
- Los biomarcadores responsables de cómo un fármaco/una vacuna ingresa en el organismo y es eliminado por este.
- Otras vías con las que los fármacos/las vacunas pueden interactuar.
- La biología de la enfermedad.

Las muestras se pueden utilizar para el desarrollo de futuros ensayos y/o el desarrollo de fármacos/vacunas.

Actualmente es bien reconocido el hecho de que la información obtenida a partir del estudio y la evaluación de las muestras clínicas ofrece oportunidades únicas para comprender mejor la forma en la que las personas responden a los fármacos/las vacunas, expandir el conocimiento de las enfermedades de los seres humanos y mejorar finalmente la salud pública a través del desarrollo de tratamientos novedosos orientados a las poblaciones de mayor necesidad. Todas las muestras serán utilizadas por el Patrocinador o por quienes trabajan para el Patrocinador o con él.

3. Resumen de los procedimientos para la investigación biomédica futura^{3,4}

- Participantes para el enrolamiento
- Todos los participantes enrolados en el estudio clínico serán considerados para su enrolamiento en la investigación biomédica futura.



b. Consentimiento informado

El investigador o la persona que este designe obtendrán el consentimiento informado de todos los participantes o sus tutores legales para la obtención de las muestras (es decir, ADN, ARN, proteína, etc.) en una visita del estudio durante la selección para el enrolamiento en el protocolo. El consentimiento informado para la investigación biomédica futura se deberá presentar a los participantes en la visita designada en el SoA. Si hubiera algún retraso, el consentimiento se deberá presentar en la siguiente visita más próxima del participante. Los formularios de consentimiento firmados por el participante se mantendrán en el centro del estudio clínico bajo almacenamiento seguro por razones regulatorias.

Se conservará una plantilla del consentimiento informado aprobado para cada centro del estudio en el banco de documentos clínicos del Patrocinador.

c. Documentación en el eCRF para muestras para la investigación biomédica futura
La obtención del consentimiento del participante para la investigación biomédica futura se registrará en los eCRF. Cualquier muestra cuyo consentimiento informado no se pueda verificar será destruida.

d. Muestras para la investigación biomédica futura
La obtención de muestras para la investigación biomédica futura se realizará según lo descrito en el SoA. En general, si se deben obtener muestras de sangre adicionales para la investigación biomédica futura, usualmente se obtendrán cuando se le extraiga sangre al participante para otros propósitos del estudio.

4. Información confidencial del participante para la investigación biomédica futura^{3,4}

Para optimizar la investigación que se puede llevar a cabo con las muestras para la investigación biomédica futura, es imprescindible vincular la información clínica del participante con los resultados de las pruebas futuras. De hecho, las posibilidades de realizar una investigación sin relacionar los datos del estudio clínico con la muestra son casi nulas o nulas. Los datos clínicos permiten realizar análisis específicos. Conocer las características del participante, como el sexo, la edad, los antecedentes médicos y los resultados de la intervención, es fundamental para comprender el contexto clínico de los resultados analíticos.

Para mantener la privacidad de la información recopilada a partir de las muestras obtenidas para la investigación biomédica futura, el Patrocinador ha desarrollado políticas y procedimientos seguros. Todas las muestras tendrán un código único según las pautas E15 del ICH, como se describe a continuación.

En el centro del estudio clínico, se colocarán códigos únicos en las muestras de investigación biomédica futura. Este código es un número aleatorio que no contiene ni ninguna información personal que identifique al participante. El enlace (o clave) entre los identificadores de los participantes y este código único se mantendrá en el centro del estudio, lo aparecerá ningún identificador personal en la sonda de la muestra.

HR6

Jorge

CNS

5. Uso de muestras del banco de muestras biológicas^{3,4}

Las muestras obtenidas para el Patrocinador se utilizarán para los análisis aplicando buenas prácticas científicas. El Patrocinador o un tercero adicional (por ejemplo, un investigador de una universidad) designado por el Patrocinador pueden realizar los análisis con las muestras para investigación biomédica futura. El investigador que realice el análisis cumplirá con los requisitos de privacidad y confidencialidad del Patrocinador. Todo análisis realizado por terceros contratados se limitará al alcance específico del análisis detallado en el protocolo y el consentimiento para la investigación biomédica futura. Se informará al Patrocinador acerca de las muestras para la investigación biomédica futura que queden en poder de terceros después de la realización del análisis específico.

6. Revocación del consentimiento para la investigación biomédica futura^{3,4}

Los participantes pueden retirar su consentimiento para la FBR y solicitar que sus muestras biológicas no se utilicen para la FBR. Los participantes podrán retirar su consentimiento en cualquier momento comunicándose con el investigador del estudio. Si los registros médicos del estudio aún están disponibles, el investigador se pondrá en contacto con el Patrocinador por medio de la dirección de correo designada a tal efecto (clinical.specimen.management@MSD.com). Posteriormente, las muestras del participante serán retiradas en el banco de muestras biológicas y utilizadas solamente para la FBR; estas serán retiradas de los participantes del estudio específicamente para la FBR, se enviará al investigador la documentación en la que se confirme el retiro y/o la destrucción, si corresponde. El investigador es el responsable de informarle al participante que se completó el retiro y/o la destrucción, si corresponde. Todo análisis que esté en curso en el momento de la solicitud de retiro/destrucción o que ya esté realizado antes de que el Patrocinador reciba la solicitud seguirá siendo utilizado como parte de los datos y resultados del estudio de investigación global. No se realizarán análisis nuevos después de recibir la solicitud.

Si los registros médicos del estudio ya no se encuentran disponibles (por ejemplo, si las autoridades regulatorias ya no exigen al investigador que conserve los registros del estudio) o si se hubieran anonimizado por completo las muestras, ya no existirá relación alguna entre la información personal del participante y sus muestras. En este caso, no se puede procesar la solicitud para la revocación del consentimiento y/o la destrucción.

7. Conservación de las muestras^{3,4}

Las muestras para la investigación biomédica futura se guardarán en el banco de muestras biológicas para posibles análisis durante un máximo de 20 años desde el final del estudio. Las muestras podrán almacenarse por más tiempo si una autoridad regulatoria o gubernamental tiene preguntas activas a las que hay que dar respuesta. En estas circunstancias especiales, las muestras se guardarán hasta que se hayan respondido adecuadamente dichas preguntas.

Las muestras del centro del estudio serán enviadas a un laboratorio central y, luego, al depósito de muestras biológicas designado por el Patrocinador. Si no se utiliza un

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

149

laboratorio central en un estudio determinado, el centro del estudio enviará las muestras directamente al depósito de muestras biológicas designado por el Patrocinador. Las muestras se guardarán bajo una estricta supervisión en instalaciones de acceso limitado, que operan con el fin de garantizar la integridad de las muestras. Las muestras se destruirán de acuerdo con las políticas y los procedimientos del Patrocinador, y esta destrucción se documentará en la base de datos del banco de muestras biológicas.

8. Seguridad de los datos^{3, 4}

Solo los representantes autorizados del Patrocinador y el personal y/o los colaboradores de la investigación del administrador designado para el estudio pueden acceder a las bases de datos que contengan información de las muestras y los resultados de las pruebas. La autenticación de los usuarios de la base de datos es muy segura y se realiza mediante políticas y prácticas de seguridad de red basadas en normas internacionales destinadas a brindar protección contra el acceso no autorizado.

9. Notificación de los datos de la investigación biomédica futura a los participantes^{3, 4}

Ninguna información obtenida de los estudios exploratorios de laboratorio será comunicada al participante, su familia o médicos. Las razones de principio para no informar ni devolver los resultados a los participantes incluyen la falta de relevancia para la salud del participante, las limitaciones de su capacidad predictiva y las inquietudes relacionadas con su interpretación errónea.

Si se realizan hallazgos de investigación importantes, el Patrocinador podrá publicar los resultados o presentarlos en congresos nacionales, y proporcionar acceso a los resultados en sitios web públicos a fin de comunicar rápidamente esta información a médicos y participantes. No se identificará a los participantes por su nombre en ningún informe publicado sobre este estudio ni en ninguna publicación o presentación científica.

10. Población del estudio de la investigación biomédica futura^{3, 4}

Se hará todo lo posible para seleccionar a todos los participantes diagnosticados y tratados en los estudios clínicos del Patrocinador para la investigación biomédica futura.

11. Comparación de riesgos y beneficios de la investigación biomédica futura^{3, 4}

En las investigaciones biomédicas futuras, los riesgos del participante se han reducido al mínimo y se describen en el consentimiento informado para investigaciones biomédicas futuras.

El Patrocinador ha desarrollado políticas y procedimientos de seguridad estrictos para hacer frente a los problemas de privacidad de los datos del participante. Los riesgos para la privacidad de los datos se limitan, en gran parte, a situaciones poco comunes que involucren una posible violación de la confidencialidad. En esta situación muy poco probable, existe el riesgo de que la información, al igual que toda la información médica, pueda ser usada de forma incorrecta.

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/ENMIENDA NO.: 006-01

12. Preguntas

Toda pregunta relacionada con la investigación biomédica futura se deberá enviar por correo electrónico directamente a clinicalspecimenmanagement@MSD.com.

13. Referencias

1. National Cancer Institute [Internet]. Available from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45618>
2. International Council on Harmonisation [Internet]. ICH: Definitions for Genomic Biomarkers. Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories. Available from <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/definitions-for-genomic-biomarkers-pharmacogenomics-pharmacogenetics-genomic-data-and-sample-coding.html>
3. Industry Pharmacogenomics Working Group [Internet]. Understanding the Intent, Scope and Public Health Benefits of Exploratory Biomarker Research: A Guide for IRBs/IECs and Investigational Site Staff. Available at <http://i-pwg.org/>
4. Industry Pharmacogenomics Working Group [Internet]. Pharmacogenomics Informational Brochure for IRBs/IECs and Investigational Site Staff. Available at <http://i-pwg.org/>

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

VV-TMF-19929988

3 DE OCTUBRE DE 2023



MR6

10.7 Apéndice 7. Requisitos específicos de cada país

10.7.1 Requisitos específicos de Argentina

Sección 1.3 Cronograma de actividades

Las pruebas de VHB, VHC, VIH y VIH son obligatorias en el momento de la selección.

Secciones 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3 y 8.3.5

Pruebas de embarazo

Se deben realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento, así como al final de la intervención del estudio.

10.7.2 Requisitos específicos de China

Secciones 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3, 4.2.1.6, 4.2.1.7, 5.1, 8.1.1, 8.1.1.2, 8.1.10.1, 8.7, 8.7.1, 8.8, 8.8.1, 8.9 y 10.6

No se recolectarán las siguientes muestras en China:

- Sangre para análisis genético
- Sangre para análisis de ADN
- Sangre para análisis de biomarcadores en suero
- Sangre para análisis de ARN

Además, los centros que se encuentran en China no participarán en FBR.

Secciones 1.3.4, 4.1, 4.2.1.3, 4.2.1.4, 7.2, 8.1.1.3, 8.1.10.2, 8.1.13, 8.7.2 y 8.10.4

Subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores

Los centros que se encuentran en China no participarán en la subpoblación para análisis de PK/PD/biomarcadores.

10.7.3 Requisitos específicos de Alemania

Secciones 1.1, 4.4, 5.1, 7.1, 7.2, 8.1.1, 8.1.1.1, 8.1.1.2 y 8.1.1.3

Representante legalmente aceptable

A fin de que un participante sea elegible para participar en Alemania, debe ser capaz de otorgar el consentimiento informado documentado. Por lo tanto, todas las referencias al "representante legalmente aceptable" de un participante en el protocolo no corresponden a los participantes de Alemania.

Secciones 1.3 y 8.3.7

Radiografía de tórax

En Alemania, no se realizarán tomas de imágenes por TC y/o radiografías de tórax. Se seleccionará a los participantes a través de la prueba QFT o una equivalente, como se indica en la Sección 8.3.6.

10.7.4 Requisitos específicos de Japón

Secciones 1.3, 4.1, 6.1, 6.4, 8.1.9, 8.1.9.3, 8.1.9.4 y 8.10.2

Administración de la intervención del estudio

En Japón, no se permite la administración de la intervención del estudio por parte de un cuidador, excepto en situaciones en las que la autoadministración no sea posible, según lo determine el investigador. En esos casos, el cuidador puede realizar la administración (limitado a un miembro de la familia).

Secciones 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3, 5.2, 8.3.8 y 10.2

Criterios de exclusión

2. Se sabe que está infectado con VHB, HCV o VIH.

- Se excluye del estudio a los participantes con HBsAg positivo.
 - Para los participantes con HBsAb positivo y HBcAb negativo, se requiere la prueba de ADN del VHB en el momento de la selección. Si el ADN del VHB es positivo, se debe excluir al participante. Si el ADN del VHB es negativo, la prueba del ADN del VHB debe realizarse aproximadamente cada 12 semanas (en correlación con una visita programada) y en la última visita programada.
 - Para los participantes con HBcAb positivo y/o HBsAb positivo y ADN del VHB negativo en la selección, el monitoreo del ADN del VHB debe realizarse aproximadamente cada 12 semanas (en correlación con una visita programada) y en la última visita programada.

Pruebas de VHB, VHC y VIH

Para los participantes con HBsAb positivo y HBcAb negativo que se hayan vacunado contra el VHB, se requiere la prueba de ADN del VHB en la selección. Sin embargo, no se requiere el monitoreo del ADN del VHB después de la aleatorización. El historial de vacunación debe documentarse en el registro médico.

Prueba de VHB

Sección 10.2 Tabla: Evaluaciones de laboratorio requeridas por el protocolo

Otras pruebas de la selección	• HBsAb
HBsAb = anticuerpo de superficie de la hepatitis B	

Sección 1.3.1 Cronograma de actividades del estudio principal: de la semana 0 a la semana 52

[illegible]

Sección 1.3.2 Cronograma de actividades del estudio principal: de la semana 0 a la semana 52 (continuación)

[illegible]

...-Sección 1.3.3 Cronograma de actividades para la extensión a largo plazo: de la semana 52 a la semana 106

[illegible]

Sección 10.4 Apéndice 4. Productos farmacéuticos combinados: reclamos, reclamos por la calidad del producto/el mal funcionamiento: definiciones, registro y seguimiento

Sección 10.4.1 Definiciones

Dispositivo médico: dispositivos, etc. (que no sean los productos de medicina regenerativa) previstos para el diagnóstico, el tratamiento o la prevención de enfermedades en seres humanos o animales, o previstos para afectar la estructura o las funciones del cuerpo de seres humanos o animales.

Producto farmacéutico combinado: los productos que se fabrican y comercializan como un único fármaco, dispositivo médico o producto farmacológico regenerativo mediante la combinación de dos o más tipos diferentes de fármacos, dispositivos médicos o células procesadas que se presumen incluidos en la categoría de fármacos, dispositivos médicos o productos farmacéuticos regenerativos si se distribuyen solos.

Mal funcionamiento: el estado del dispositivo que forma parte del producto especificado como producto combinado/dispositivo médico en este protocolo no es bueno en términos de amplia gama de calidad, seguridad o rendimiento (por ejemplo, daños o fallos en el funcionamiento), independientemente de que se produzca en cualquier fase del diseño, la entrega, el almacenamiento o el uso.

Evento adverso serio debido a un mal funcionamiento: cualquier acontecimiento adverso serio que se produzca en el participante y/o la persona asociada en el estudio clínico, que se ocasionó o que se sospecha que se ocasionó como efecto del uso del componente del producto especificado como producto combinado/dispositivo médico en este protocolo o el dispositivo reconocido por tener la misma estructura y el mismo principio que el dispositivo.

Mal funcionamiento que puede ocasionar eventos adversos serios: cualquier mal funcionamiento de un dispositivo que forma parte de un producto especificado como producto combinado en este protocolo que haya ocasionado la muerte de un participante y/o una persona asociada, o un deterioro serio de su estado de salud. "Que haya ocasionado" significa que existe la posibilidad de que se produzca la muerte o un deterioro serio en un participante y/o una persona asociada, aunque estos casos no hayan ocurrido realmente.

Sección 10.4.2 Registro, evaluación de la causalidad y seguimiento de reclamos, PQC/casos de mal funcionamiento

Las anomalías que puedan dar lugar a SAE se notificarán al Patrocinador dentro de los 5 días calendario desde que se tomó conocimiento de la información mediante un formulario de notificación en papel.



10.8 Apéndice 8. Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido está presente si se cumplen al menos 1 de los criterios clínicos y 1 de los criterios de laboratorio que se encuentran a continuación:	
Criterio clínico	
1. <i>Trombosis vascular</i> Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños, en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse a través de criterios objetivos validados (es decir, hallazgos inequívocos de estudios de toma de imágenes apropiados o histopatología). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.	
2. <i>Morbilidad durante el embarazo</i> a. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en la semana 10 de gestación o posterior, con morfología fetal normal registrada por ecografía o por examen directo del feto. b. Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: (i) eclampsia o preeclampsia grave definida según las definiciones estándar o (ii) características reconocidas de insuficiencia placentaria. c. Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, excluidas las anomalías anatómicas u hormonales maternas y las causas cromosómicas paternas y maternas. En los estudios de poblaciones de participantes que presentan más de 1 tipo de morbilidad durante el embarazo, se recomienda encarecidamente a los investigadores que estratifiquen los grupos de participantes según los enunciados a, b o c anteriores.	
Criterios de laboratorio	
1. LA presente en plasma, en 2 o más ocasiones con un intervalo mínimo de 12 semanas, detectada según las pautas de la <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (subcomité científico sobre LA/anticuerpos dependientes de fosfolípidos).	
2. aCL de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en la concentración media o alta (es decir, ≥ 40 GPL o NPL, o $\geq$ el percentil 99), en 2 o más ocasiones, con un intervalo de al menos 12 semanas, medido a través de un ELISA estandarizado.	
3. Anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma (en cantidad $\geq$ el percentil 99), presentes en 2 o más ocasiones, con un intervalo de al menos 12 semanas, medidos a través de un ELISA estandarizado, de acuerdo con los procedimientos recomendados.	

[Handwritten signature]

[Handwritten signatures: HAY, CRAS]

10.9 Apéndice 9. Ejemplos de medicamentos y vacunas utilizados comúnmente

Tratamientos biológicosInhibidores de puntos de control inmunitarios

No se permiten los inhibidores de puntos de control inmunitarios en ningún momento antes de la autorización ni durante todo el estudio hasta la última dosis de la intervención del estudio. Entre los ejemplos de inhibidores de puntos de control inmunitarios, se incluyen, entre otros, los medicamentos de la Tabla 10.

Tabla 10 Inhibidores de puntos de control inmunitarios utilizados comúnmente

Inhibidores de la PD-1	Inhibidores de PD-L1	Inhibidores de la CTLA-4
Cemiplimab	Atezolizumab	Ipilimumab
Nivolumab	Avelumab	Tremelimumab
Pembrolizumab	Durvalumab	

CTLA-4 = proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico; PD-1 = proteína de muerte celular programada 1; PD-L1 = ligando 1 de muerte celular programada 1.

Tratamientos biológicos con posibles inmunodepresores

Se prohíben los tratamientos biológicos con posibles inmunodepresores en los 3 meses o 5 semividas (lo que sea más largo) anteriores a la autorización y durante todo el estudio hasta la última dosis de la intervención del estudio. Entre los ejemplos de productos biológicos prohibidos, se incluyen, entre otros, los medicamentos de la Tabla 11.

Tabla 11 Tratamientos biológicos utilizados comúnmente

Nombre del medicamento	
Abatacept	Golimumab
Adalimumab	Infliximab
Anakinra	Lixekizumab
Amifolimumab-fnia	Lebrikizumab
Belimumab	Meplizumab
Certolizumab	Natalizumab
Dupilumab	Nemolizumab
Etanercept	
Guselkumab	

Se pueden utilizar tratamientos biológicos no inmunodepresores, pero se debe consultar al director clínico del Patrocinador antes de utilizarlos.

Medicamentos inmunodepresores avanzados de molécula pequeña

Se prohíben los inhibidores de JAK, los inhibidores de PDE4, los moduladores de SIP y los inhibidores de TYK2 en las 4 semanas previas a la autorización y durante todo el estudio hasta la última dosis de la intervención del estudio. Los ejemplos de estos medicamentos incluyen, entre otros, los medicamentos de la Tabla 12.

Tabla 12 Medicamentos inmunodepresores avanzados de molécula pequeña utilizados comúnmente

Inhibidores de JAK*	Inhibidores de la PDE4	Moduladores de SIP	Inhibidores de la TYK2
Abrociclib	Pacitacib	Fingolimod	Deucravacitinib
Baricitinib	Peficitinib	Cilomilast	
Delgociclib	Rilecitinib	Crabborole	
Fedratinib	Ruxolitinib	Ponesimod	
Filgotinib	Tofacitinib	Siponimod	
Oclacitinib	Upadacitinib	Roflumilast	

JAK = Janus cinasa; PDE4 = fosfodiesterasa 4; SIP = esfingosina 1-fosfato; TYK2 = tirosina cinasa 2
* Isoformas de JAK1, JAK2 y/o JAK3

Vacunas

Se recomienda que los participantes se pongan al día con las vacunas antes de la selección, de acuerdo con las pautas locales vigentes en materia de vacunación.

Vacunas inactivas (no vivas)

Se permite la administración de vacunas inactivas (no vivas) antes y durante el estudio de acuerdo con la práctica local. Algunos ejemplos de vacunas no vivas incluyen, entre otros, los siguientes:

- Vacuna inyectable contra la influenza
- Vacunas neumocócicas
- Vacuna Shingrix (herpes zóster recombinante, con adyuvante)
- Vacuna contra la tos ferina (Tdap)
- Vacuna SARS-CoV-2 (inactivada, ARNm, ARN)



Vacunas vivas

Se permite la administración de JYNNEOS (vacuna contra la viruela o viruela simica [conocida también como la viruela del mono], viva, no replicante).

A excepción de JYNNEOS, se prohíben otras vacunas vivas en las 4 semanas (o durante más tiempo si se requiere localmente) previas a la autorización y durante el estudio hasta 6 semanas después de la última dosis de la intervención del estudio. Algunos ejemplos de vacunas vivas prohibidas incluyen, entre otros, los siguientes:

- Vacuna del bacilo de Calmette-Guérin
- Vacuna contra sarampión-papera-rubíola o sarampión-papera-rubíola-varicela
- Vacuna viva monovalente contra la influenza A (H1N1) (intranasal)
- Vacuna antipoliomielítica oral
- Vacuna contra el rotavirus
- Vacuna viva trivalente contra la influenza estacional (intranasal)
- Vacuna contra la viruela
- Vacuna antitífoides (oral)
- Vacuna contra la varicela
- Vacuna contra la fiebre amarilla
- Vacuna Zostavax (herpes zóster, atenuada)

10.10 Apéndice 10. Síndrome hipereosinofílico o lesión en los órganos asociada a los eosinófilos

Definición de síndrome hipereosinofílico [Valent, P., *et al* 2012]

1. Recuento absoluto de eosinófilos ≥ 1500 células/ μ l en 2 exámenes (intervalo ≥ 1 mes*)
2. Daño y/o disfunción orgánica atribuible a la hipereosinofilia tisular†
3. Exclusión de otros trastornos o afecciones como razón principal del daño a los órganos

* En el caso de daños en órganos específicos que evolucionan y ponen en riesgo la vida, el diagnóstico puede realizarse de inmediato para evitar retrasos en el tratamiento.

† Daño en los órganos relacionado con HIE: disfunción de los órganos con infiltrados de eosinófilos tisulares marcados y/o descargo extenso de proteínas derivadas de los eosinófilos (en presencia o ausencia de eosinófilos tisulares marcados) y 1 o más de los siguientes: (1) fibrosis (pulmón, corazón, tubo digestivo, piel y otros); (2) trombosis con o sin tromboembolismo; (3) eritema cutáneo (incluidas las mucosas), edema o angioedema, ulceraciones, prurito y eczema; y (4) neuropatía periférica o central con déficit neurológico crónico o recurrente. Con menor frecuencia, el daño en órganos, como el hígado, el páncreas, el riñón, entre otros, puede considerarse una patología relacionada con la HES. La HES puede manifestarse en 1 o más sistemas de órganos.

La lesión en los órganos asociada a los eosinófilos también puede presentarse como enfermedades en un solo órgano. En la Tabla 13 se suministra una lista de enfermedades en un solo órgano acompañadas de HIE [Valent, P., *et al* 2012].

Tabla 13 Afecciones restringidas a órganos (inflamatorias) acompañadas de hipereosinofilia

Ascitis eosinofílica	Nefritis eosinofílica
Asma eosinofílica	Trastornos oculares eosinofílicos
Bronquitis eosinofílica	Pancreatitis eosinofílica
Colitis eosinofílica	Paniculitis eosinofílica
Cistitis eosinofílica	Pleuritis eosinofílica
Endometritis eosinofílica	Neumonía eosinofílica
Esofagitis eosinofílica	Foliculitis pustulosa eosinofílica: todas las variantes
Fascitis eosinofílica (síndrome de Shulman)	Sinovitis eosinofílica
Gastroenteritis eosinofílica	Úlcera eosinofílica de la mucosa bucal
Hepatitis eosinofílica	Vasculitis eosinofílica
Mastitis eosinofílica	Dermatitis eosinofílica paquidermática
Miocarditis eosinofílica	Síndrome de Wells (celulitis eosinofílica)
Miomielitis eosinofílica	

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/RECOMENDACIÓN NO.: 006-01

161

10.11 Apéndice 11. Corticosteroides orales

En la Tabla 14 se resumen los equivalentes de OCS orales.

Tabla 14 Equivalentes de las dosis de corticosteroides orales

Corticosteroide oral	Equivalente de la dosis a prednisona							
Prednisona	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	15 mg	20 mg	
Cortisona	12.5 mg	25 mg	37.5 mg	50 mg	62.5 mg	75 mg	100 mg	
Hidrocortisona	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	80 mg	
Prednisolona	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	15 mg	20 mg	
Metilprednisolona	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg	16 mg	
Triamcinolona	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg	16 mg	
Budesonida	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	8 mg	
Dexametasona	0.375 mg	0.75 mg	1.125 mg	1.5 mg	1.875 mg	2.25 mg	3 mg	

Adaptado de UpToDate.com

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO/RECOMENDACIÓN NO.: 006-01

162

10.12 Apéndice 12. Medicamentos prohibidos relacionados con un riesgo alto de prolongación del intervalo QT

En la Tabla 15 se describen los medicamentos relacionados con un riesgo alto de prolongación del intervalo QT.

Tabla 15 Lista de medicamentos con un riesgo alto de prolongación del intervalo QT

Adagrasib	Cisaprida	Lenvatinib	Selpercatinib
Ajalina	Delamanid	Levoketocazol	Sertindol
Amiodarona	Disopiramida	Metadona	Sotalol
Tróvodo de arsenico	Dofetilida	Mabocertinib	Tertafenadina
Asenitrol	Dronedarona	Papaverina	Vandetanib
Asenitrol	Haloperidol (IV)	(intracoronaria)	Vernakalant
Bedaquilina	Ibutilida	Procainamida	Ziprasidona
Bepiridil	Ivosidenib	Quinidina	
Clozapina		Quinina	

Fuente: UpToDate.com; Acquired long QT syndrome: Definitions, pathophysiology, and causes.



SWC

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

163

10.13 Apéndice 13. Abreviaturas

Abreviatura	Término expandido
ADA	Anticuerpos anti fármaco
ADME	Absorción, distribución, metabolismo y excreción
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE	Evento adverso
AEC	Recuento absoluto de eosinófilos
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
ANA	Anticuerpo antinuclear
ANCOVA	Análisis de covarianza
APaT	Todos los participantes según como fueron tratados
APS	Síndrome antifosfolípido
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
AST	Aspartato aminotransferasa
BICLA	Evaluación compuesta del lupus basada en BILAG
BILAG	Grupo de Evaluación de Lupus de las Islas Británicas
CBC	Hemograma completo
CD	Grupo de diferenciación
CFR	Código de Regulaciones Federales
CLASI	Índice de área y gravedad del lupus eritematoso cutáneo
CLE	Lupus eritematoso cutáneo
ClinRO	Resultados clínicos
C _{max}	Concentración máxima
C _{min}	Concentración mínima
CONSORT	Normas de calidad consolidadas para la publicación de estudios clínicos
COVID-19	Enfermedad infecciosa por coronavirus de 2019
CRF	Formulario de informe de casos
CSR	Informe de estudio clínico

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

3 DE OCTUBRE DE 2023

VV-TMFE-19929988

17/26

Handwritten signature and initials.

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

164

Abreviatura	Término expandido
CNR	Radiografía de tórax
DAAG	Grupo de Validación de la Actividad de la Enfermedad
DILI	Lesión hepática inducida por fármacos
DIU	Dispositivo intrauterino
DMC	Comité de Monitoreo de Datos
dsADN	ADN de doble cadena
ECG	Electrocardiograma
ECI	Evento de interés clínico
eCRF	Formulario electrónico de informe de casos
EDC	Recopilación de datos electrónicos
eDMC	Comité Externo de Monitoreo de Datos
EEE	Espacio Económico Europeo
eGFR	Tasa de filtración glomerular estimada
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EOC	Comité Ejecutivo de Supervisión
EQ-5D-5L	Cuestionario de 5 niveles y 5 dimensiones de EuroQoL
EULAR/ACR	European League Against Rheumatism: American College of Rheumatology
FACIT-FATIGUE	Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas: fatiga
FAS	Conjunto del análisis completo
FBR	Investigación biomédica futura
Fc	Fragmento cristizable
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.
FDAAA	Ley de Firmendas de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
FSH	Hormona foliculocestimulante
FSR	Primer centro preparado
GCP	Buena práctica clínica

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

3 DE OCTUBRE DE 2023

VV-TMFE-19929988

Handwritten signature.

Abreviatura	Término expandido
HBcAb	Anticuerpo del núcleo de la hepatitis B
HBsAb	Anticuerpo de superficie de la hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
hCG	Gonadotropina coriónica humana
HES	Síndrome hipercosinofílico
HRQL	Calidad de vida relacionada con la salud
HRT	Terapia de reemplazo hormonal
HTA	Evaluación de tecnología sanitaria
IA	Análisis interno
IB	Manual del investigador
IC	Intervalo de confianza
ICF	Formulario de consentimiento informado
ICH	Consejo Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano
ICMJE	Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas
ID	Identificación
IEC	Comité de Ética Independiente
Ig	Inmunoglobulina
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IL-2	Interleucina 2
IL-2R	Receptor de IL-2R
IMP	Producto farmacéutico en investigación
IND	Nuevo fármaco en investigación
IRB	Comité de Revisión Institucional
IRT	Tecnología de respuesta interactiva
IV	Intravenoso
JAK	Janus cinasa
JRCT	Registro de estudios clínicos de Japón
LDA	Análisis de datos longitudinales
LLDAS	Nivel bajo de actividad de la enfermedad

Abreviatura	Término expandido
LLOQ	Límite inferior de cuantificación
LTE	Extensión a largo plazo
M&N	Mefen y Numeen
MAD	Dosis múltiples ascendentes
MCP	Metacarpofalángica
MDRD	Modificación de la dieta para enfermedad renal
MedRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias
MLE	Estimado de máxima probabilidad
MOD	Modelo
NK	Linfocito citolítico natural
NRS	Escala de clasificación numérica
OCS	Corticosteroides orales
PA	Presión arterial
PAS	Plan de análisis estadístico
PBMC	Células mononucleares de sangre periférica
PCC	Participante con capacidad de concebir
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PD	Farmacodinámica
PDE4	Fosfodiesterasa 4
PDL C	Límite de variación predefinido
PGA	Evaluación general del médico
PIP	Interfalángica proximal
PK	Farmacocinética
PPD	Derivación de proteína purificada
PQC	Reclamo por la calidad del producto
PRO	Resultados informados por los pacientes
PSCC	Participante sin capacidad de concebir
Q2W	Cada 2 semanas
Q4W	Cada 4 semanas
QFT	Prueba Quantiferon-TB Gold



5540

Abreviatura	Término expandido
QoL	Calidad de vida
RR	Frecuencia respiratoria
SIP	Esfingosina 1-fosfato
SAC	Comité Consultivo Científico
SAD	Dosis única ascendente
SAE	Evento adverso serio
SC	Subcutáneo
SD	Desviación estándar
SELENA	Evaluación nacional sobre la seguridad de los estrógenos en el lupus eritematoso
SFI	Índice de exacerbación para la SELENA
SGOT	Transaminasa glutámico-oxaloacética sérica
SGPT	Transaminasa glutámico-pirúvica sérica
SIU	Sistema intrauterino liberador de hormonas
SLAB	Pruebas complementarias de laboratorio
SLE	Lupus eritematoso sistémico
SLEDAI	Índice de la actividad de la enfermedad para el lupus eritematoso sistémico
SLICC/ACR DI	Índice de daño de Systemic Lupus International Collaborating Clinics American College of Rheumatology
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
SoA	Cronograma de actividades
SOC	Tratamiento de referencia
SOP	Procedimientos operativos estándar
SPF	Factor de protección solar
SRI-4	Índice de respuesta para el lupus eritematoso sistémico
sSAP	Plan de análisis estadístico complementario
SUSAR	Sospecha de reacciones adversas serias inesperadas
	Tuberculosis
TBNK	Células T, células B y células NK
TC	Tomografía computarizada

MR6

Hay
ans

Abreviatura	Término expandido
T _{max}	Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima
Treg	Células T reguladoras
TYK2	Tirosina cinasa 2
UC	Colitis ulcerosa
ULN	Límite superior de la normalidad
UTN	Número universal del estudio
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
VAS	Escala analógica visual
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VTH	Virus de inmunodeficiencia humana
WBC	Glóbulos blancos

11. REFERENCIAS

- [Allegretti, J., et al 2021] [07XOK5]
Allegretti J, Canavan J, Mitalias V, Hamilton M, Carrellas M, Freer K, et al. Low dose IL-2 for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis [Abstract]. Presented at: 2021 Crohn's & Colitis Congress: 2021 Jan 21-24; [online meeting]. Inflamm Bowel Dis. 2021 Feb 1;160(suppl):S6-S7.
- [Castela, E., et al 2014] [06DTYM]
Castela E, Le Duff F, Buion C, Ticehioni M, Hofman P, Bahadoran P, et al. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*. 2014 Jul;150(7):748-51.
- [EuroQol Research Foundation 2019] [05M8KY]
EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument: version 3.0. Rotterdam (Netherlands): EuroQol Research Foundation; 2019 Sep. 36 p.
- [Fanourakis, A., et al 2021] [0860MJ]
Fanourakis A, Triollos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;30:14-25.
- [Fantom, C., et al 2020] [07Z67F]
Fantom C, Furtie R, Dixit N, Haglund C, Lu L, Siddhanti S, et al. Selective expansion of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus by a novel IL-2 conjugate, NKTR-358 [abstract]. Poster session presented at: American College of Rheumatology (ACR) Convergence: 2020 Nov 5-9; [online meeting]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(suppl 10).
- [Franklyn, K., et al 2016] [0867YX]
Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Latief A, Hamjiyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1615-21.
- [Griffiths, B., et al 2005] [0860MK]
Griffiths B, Moses M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685-708.
- [Hartmann, A., et al 2013] [06DTZ0]
Hartmann A, Bensimon G, Payan CA, Jacqueminet S, Bourron O, Nicolas N, et al. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Dec;1:295-305.
- [He, J., et al 2016] [07X6X9]
He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016 Sep;22(9):991-3. Additional material: 2 p.
- [He, J., et al 2016a] [06DTZ3]
He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016 Sep;22(9):991-3.
- [Herdman, M., et al 2011] [03VPMH]
Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20:1727-36.
- [Isenberg, D. A., et al 2005] [0873VM]
Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Aki M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44:902-6.



SWC

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

171

[Klatzmann, D. and
Abbas, A. K. 2015]

Klatzmann D and Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2015 May;15:283-94.

[06DJYK]

[Kollias, A. G. A., et al
2021]

Kolios AGA, Tsokos GC, Klatzmann D. Interleukin-2 and regulatory T cells in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Dec;17:749-66.

[07ZX0C]

[Koreth, J., et al 2011]

Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, McDonough SM, Bindra B, Alyea EP 3rd, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2011 Dec 1;365(22):2055-66.

[06DJYJ]

[McClure, N. S., et al
2018]

McClure NS, Sayah FA, Ohnmaa A, Johnson JA. Minimally important difference of the EQ-5D-5L index score in adults with type 2 diabetes. *Value Health.* 2018;21:1090-7.

[05LMRW]

[McElhone, K., et al
2007]

McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce JN, Ahmad Y, Gordon C, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 15;57(6):972-9. e2-3.

[08GYTS]

[Miettinen, O. and
Nurminen, M. 1985]

Miettinen O, Nurminen M. Comparative Analysis of Two Rates. *Stat Med* 1985;4:213-26.

[03QCDE]

[Mikdashi, J. 2015]

Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:183.

[086YJZ]

[Mok, C. C. and Lau, C.
2003]

Mok CC and Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003;56:481-90.

[086YTN]

[Ohmura, K., 2021]

Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):20-8.

[0860AL]

PRODUCTO: MK-6194
PROTOCOLO ENMIENDA NO.: 006-01

[Petri, M. 2002]

Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(5):847-58.

[03RDQ0]

[Pickard, A. S., et al
2007]

Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, Cella D, Rosenbloom S. Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. *Med Care.* 2007 Mar;45(3):259-63.

[05LKGW]

[Rendas-Baum, R., et al
2021]

Rendas-Baum R, Baranwal N, Joshi AV, Park J, Kosinski M. Psychometric properties of FACT-Fatigue in systemic lupus erythematosus: a pooled analysis of three phase 3 randomised, double-blind, parallel-group controlled studies (BLISS-SC, BLISS-52, BLISS-76). *J Patient Rep Outcomes.* 2021;5:33.

[086YTF]

[Rosenzweig, M., et al
2015]

Rosenzweig M, Churlaud G, Mallone R, Six A, Deran N, Chahra W, et al. Low-dose interleukin-2 fosters a dose-dependent regulatory T cell tuned milieu in T1D patients. *J Autoimmun.* 2015;58:48-58.

[06DV0J]

[Rosenzweig, M., et al.
2019]

Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, Pham TP, Pitois F, El Soufi K, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:209-17.

[06DV0C]

[Saadoun, D., et al 2011]

Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 1;365(22):2067-77. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):786.

[06DV0H]

[Sutton, E. J., et al 2013]

Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:352-61.

[086YTP]

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

3 DE OCTUBRE DE 2023

MK-6194-006-01 PROTOCOLO FINAL

3 DE OCTUBRE DE 2023

VV-TMFE-19929988

VV-TMFE-19929988

MR6

Key
ense

PRODUCTO: MS-6193
PROTOCOLO/REVISIÓN: NO.: 006-01

[Valent, P., et al 2012]

[087MZ0]

Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gellib J, Weller PE, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):607-12.e1-9.

[Van Gool, F., et al 2014]

[06DV0M]

Van Gool F, Molotsky AB, Morav NM, Rosenzweig M, Liang HE, Klatzmann D, et al. Interleukin-5-producing group 2 innate lymphoid cells control eosinophilia induced by interleukin-2 therapy. Blood. 2014 Dec 4;124(24):3572-6.

Certificate of translation and review Certificado de traducción y de revisión

MK #: 6194

Protocol No. / N° de protocolo: 006

Name of original document / Nombre del documento original:

6194-006-01

Statement of translation

We hereby acknowledge having translated and faithfully proofread the amendments on the above document from English into Spanish. We certify that nothing has been omitted or added, that to the best of our knowledge and ability, this is a true and correct translation of the original document.

Declaración de traducción

Por la presente, reconocemos que hemos traducido y corregido fielmente las enmiendas del documento anterior del inglés al español. Certificamos que no se ha omitido ni agregado nada y que, a nuestro leal saber y entender, esta es una traducción verdadera y correcta del documento original.

Number of pages original / N° de páginas del original: 160

Number of pages translation / N° de páginas de la traducción: 173

Source language / idioma original: English / inglés

Target language / idioma meta: Spanish / español

Name of translation agency / Nombre de la agencia de traducción:

CQ Fluency

Signature and seal of agency representative / Firma y sello del representante de la agencia

Issue date / Fecha de emisión

Maria Laura

Digitally signed by Maria Laura Montenegro

19-Oct-2023

Montenegro

Date: 2023.10.19 11:15:11 -03'00'

Statement of review

I hereby certify that the referenced translation has been checked in accordance with internal quality controls put in place.

Declaración de revisión

Certifico que la traducción de la referencia ha sido revisada de acuerdo con los controles de calidad internos.

Reviewer's name / Nombre de quien revisa:

Ximena Jattin

Reviewer's signature / Firma de quien revisa:

Date of review / Fecha de revisión:

Electronically signed by:
Maria Jattin
Reason: Reviewed
Date: Oct 20, 2023 11:25 CDT

20-Oct-2023



Annex C: Use of Resources / **Anexo C:** Uso de los Recursos.

Handwritten signature

MRE



Handwritten signature
CMS

PID:814326

SiteNo:713

MSD Study Site Budget
MK-6194-006-01

PI Name: Karina Santana de AndaInstitution (Site): Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran

Your site has a randomization target of 3 patients. For the purpose of study planning and management, this Budget encompasses a randomization range between 3 and 6 patients. If your site is able to randomize beyond 6 patients, a budget amendment must be fully executed before any additional patients can be screened. Sponsor reserves the right to decrease or increase the number of patients at any time during the enrollment period without renegotiating based on the costs listed in this budget. Such notification shall be in writing from a person authorized by the Sponsor.

Per Patient Visit Cost:

Per Patient Visit Costs	SCR	V2 D1	V3 D2	V3A D8 WK1	V4 WK2	V5 Wk 4	V6 WK8
	Mex\$ 34,045.20	Mex\$ 29,962.80	Mex\$ 7,372.80	Mex\$ 7,260.00	Mex\$ 22,516.80	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 28,238.40
Per Patient Visit Costs	V7 WK12	V8 WK12 +1d	8A WK13	V9 WK16	V10 WK20	V11 WK24	V11A WK27
	Mex\$ 29,413.20	Mex\$ 7,372.80	Mex\$ 8,340.00	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 8,340.00
Per Patient Visit Costs	V12 WK28	V13 WK32	V14 WK36	V15 WK40	V16 WK44	V17 WK48	V17A WK51
	Mex\$ 31,268.40	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 8,340.00
Per Patient Visit Costs	V18 WK52	V19 WK 54	V20 WK56	V21 WK60	V22 WK 64	V23 WK 76	V24 WK90
	Mex\$ 32,271.60	Mex\$ 22,141.20	Mex\$ 22,668.00	Mex\$ 22,308.00	Mex\$ 28,238.40	Mex\$ 29,413.20	Mex\$ 28,238.40
Per Patient Visit Costs	V25 WK104	DISCON					Total / Patient
	Mex\$ 28,233.60	Mex\$ 30,291.60					Mex\$ 720,420.00
Maximum Number of Randomized Patients							3
Estimated Total Per Patient Visit Cost							Mex\$ 2,161,260.00

- For budget purposes, total is based on all patients randomizing and completing all visits (30). Payments will be made according to the visits completed for the actual arm into which patients randomize.
- With exception of the procedures listed in the Site Costs below, the Per Patient Visit Cost includes procedure costs required per the Protocol that are not standard of care/routine care, site personnel time (including administrative effort, (remote) monitoring visits, electronic data entry and pharmacy), supplies including Personal Protective Equipment (PPE), indirect costs and overhead.
- Additional procedures or visits required by the Protocol for only a sub-set of patients are included in the Site Costs.
- Supplies sourced from Sponsor that are licensed or have a value greater than USD \$100 per Sponsor calculations at study close-out will be either returned to Sponsor or purchased at current market value, or disposition as instructed by Sponsor.
- Site will be paid for visits completed and documented via electronic data capture or other approved data input.

SITE COSTS *	TOTAL NOT TO EXCEED:	Mex\$ 1,643,414.20
---------------------	-----------------------------	--------------------

* Site costs will be paid upon receipt of an invoice. Please refer to payments section for additional invoicing requirements.

	Quantity	Cost inclusive of overhead	NOT TO EXCEED
Study Start-Up Fee/Site Set-Up Fee	1	30,000.00	Mex\$ 30,000.00
Site Validation*	1	10,000.00	Mex\$ 10,000.00
Advertising/Recruitment (includes Lunch n Learns not to exceed \$20 per person)*	1	36,558.00	Mex\$ 36,558.00
Contingency Allotment*	1	20,000.00	Mex\$ 20,000.00

Sponsor agrees to reimburse for unexpected costs for the site upon prior approval. Invoice must include Sponsor approval and, where applicable, third party documentation.

https://collaboration.merck.com/sites/CTCsFinanciero/Shared Documents/COMs Financieros/Protocolos/MK-6194-006/6194-006-01_OLB_Santana de Anda.xls

Chart Review and Pre-Identification of Patients performed by Institution Employees, per hour, first set*

60	855.00	Mex\$ 51,300.00
----	--------	-----------------

Chart Review and Pre-Identification of Patients performed by Institution Employees, per hour, second set*

60	855.00	Mex\$ 51,300.00
----	--------	-----------------

Second Allotment Vs MSD Approval*

Serious Adverse Events (SAE), reporting*

18	1,100.00	Mex\$ 19,800.00
----	----------	-----------------

Screen Failures

1	226,069.20	Mex\$ 226,069.20
---	------------	------------------

Sponsor shall reimburse Institution for up to a maximum of 2 screen failures. If subjects Screen Fail at Screening (SCR), Institution will be paid at 100% of SCR visit cost. If subjects Screen Fail at Visit 2 Day 1 (V2 D1), Institution will be paid 100% of SCR visit cost plus 75% of V2 D1 cost in accordance with work completed and documented. The 2 screen failures shall be paid as they occur.

Clinician Reported Outcome Assessment Training per hour (2 staff members up to 2 hours of training + 1 hour for retraining if needed)*

6	1,322.00	Mex\$ 7,932.00
---	----------	----------------

Study Participant Stipend and/or Reimbursement Expenses*

1	326,000.00	Mex\$ 326,000.00
---	------------	------------------

Includes: - per visit (\$1,000.00 according to ICF) and - extended travel stipend (Case-by-case basis upon prior approval from the MSD Clinical Trial Team and IRB). MSD agrees to reimburse reasonable expenses for ordinary travel supported by the appropriate documentation. long distance ground transportation, airfare up to Mex\$10,000 roundtrip, hotel when medically necessary... as documented)*... Ensure IRB is notified of this reimbursement arrangement for each participant.

Pharmacy: Set-Up Fee*

1	11,000.00	Mex\$ 11,000.00
---	-----------	-----------------

Sponsor agrees to reimburse the site an Initial Pharmacy Fee, upon receipt of an invoice.

Conditional Fees Total (Not determined to be standard of care/routine care)*	NOT TO EXCEED	Mex\$ 273,258.00
Subcutaneous Intervention Administration Performed by Study Site (Self Administration is preferred. Reimbursed only if participant cannot self-inject.) (Assumes up to 25 timepoints per patient if needed)*	1,255.80	
Photography (Performed for participants with rash and/or alopecia present at Screening/new onset after Screening) (Assumes up to 6 timepoints per patient)*	252.00	
Labs, if not included in visit cost, Direct Coomb's Test to assess activity on BILAG-2004 (performed locally if necessary)*	500.00	
Labs, if not included in visit cost, Hematology (To check for Eosinophilia counts if needed)*	516.00	
Labs, if not included in visit cost, QuantiFERON-TB (If the QFT test is indeterminate, a second test should be performed and can be processed locally)*	1,000.00	
Labs, if not included in visit cost, Urine pregnancy (At V18 Wk52 Long Term Extension plus additional as determined necessary by the investigator or required by local regulations) (4 x 65% of POCBP if needed)*	420.00	

Chest X-ray*

6	1,910.00	Mex\$ 11,460.00
---	----------	-----------------

Interpretation and Report: Chest X-ray*

6	380.00	Mex\$ 2,280.00
---	--------	----------------

12 lead ECG: Includes tracing, interpretation and report*

48	1,443.00	Mex\$ 69,264.00
----	----------	-----------------

COVID-19 PCR Test (Assumes 4 per patient)*

24	1,541.00	Mex\$ 36,984.00
----	----------	-----------------

Blood draw for Serum Pregnancy (to confirm pregnancy, if needed) (3 x 65% of POCBP if needed)*

12	280.00	Mex\$ 3,360.00
----	--------	----------------

Additional Visits / Cycles Total*

Additional Visits / Cycles Total*	NOT TO EXCEED	Mex\$ 361,188.00
Reescreening Visit (Up to 1 per patient*)	34,045.20	

https://collaboration.merck.com/sites/CTCsFinanciero/Shared Documents/COMs Financieros/Protocolos/MK-6194-006/6194-006-01_OLB_Santana de Anda.xls

Unscheduled Visit*	6,780.00
Telephone Call Wk6, Wk26, Wk102, Follow-up Wk106 + additional reminders if necessary*	2,451.60

Study Close Out Fee*

Sponsor agrees to pay a Study close out fee upon receipt of an invoice.

1	20,843.00	Mex\$ 20,843.00
---	-----------	-----------------

Locally Sourced Disposable Plastic Pipettes*

Sponsor agrees to reimburse the site a supplies fee for any supplies required by the protocol and not centrally sourced upon receipt of an invoice and appropriate supporting documentation with approval by Sponsor.

1	2,000.00	Mex\$ 2,000.00
---	----------	----------------

IMS code: Re-consent, Informed consent performed again with the same patient*

18	1,014.00	Mex\$ 18,252.00
----	----------	-----------------

Institutional Review Board, IRB document preparation fee for INITIAL submission, administrative preparation fee*

1	12,536.00	Mex\$ 12,536.00
---	-----------	-----------------

Institutional Review Board, IRB document preparation for amendments, changes to informed consent, administrative preparation fee*

9	4,670.00	Mex\$ 42,030.00
---	----------	-----------------

Total Estimated Budget: Mex\$ 3,804,674.20

PAYMENT SCHEDULE:

Periodic financial "cuts" will be made in accordance with annual calendar installments based on the number of completed visits per randomized patient. Patient visit data is obtained in-house according to information provided by the Electronic Data Capture System (EDC). If a patient visit is conducted by a visiting nurse procured by Sponsor, the relevant visit cost will be prorated as specified in the Site Cost section.

Study start up fees shall be due and payable as follows:

Initial start up fee payment Mex\$ 30,000.00 Payment will be made upon agreement execution.

Per patient visit costs shall be due and payable as follows:

Payments will be made in accordance with financial calendar installments based on the number of completed visits per randomized patient. Patient visit data is obtained in-house according to information provided by the Electronic Data Capture System (EDC). The final payment will be withheld from the monthly installments until study completion.

If, for a patient, two visits are conducted on the same day, the most expensive visit will be paid unless otherwise noted in the Budget. Protocol procedures required as part of the least expensive visit that are not included in the most expensive visit cost may be invoiced separately. In no event, shall the total payment exceed the total amount of the two visits.

Invoice Submissions:

Please direct all invoices within 90 days of work performed and any invoice inquiries to the Sponsor Payment Coordinator assigned to this study. On all submissions and inquiries, please include Study # (MK6194-006), Site # (713) and Principal Investigator Name (Dra Santana) in the subject line of your email and on the invoice.

For invoiceable patient driven costs (i.e. Procedures, study participant expenses, visits, etc.) invoice must include patient number, type of service and date of service.

For pass through costs (i.e. IRB, Advertising fees, etc.) invoice should include third party invoice or other documentation.

The final invoice from Institution must be submitted to Sponsor within 90 days after the study close-out visit.

For site costs, please let CRA or Payment Coordinator know, which site costs apply during the period.

Sponsor Payment Coordinator

Contact Information:

financiero_gcto@merck.com

Checks Payable To

Name :	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Address :	Av. Vasco de Quiroga 15
	Col., Belisario Domínguez Sección XVI
	14080, Ciudad de México, México
Attention :	Karina Santanana de Anda/ Ivon Bautista
	karina.santana@incmnsz.mx

Annex D: Authorization from the Relevant Committees/ **Anexo D:** Autorización de los Comités Pertinentes





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad de México a 18 de abril 2024
No. OFICIO MCONTROL-574/2024
REG. CONBIOETICA-09-CEI-011-20160627

DRA. KARINA SANTANA DE ANDA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MEXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

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

Protocolo: MK-6194-006
"Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico"
REF. 4935

Así mismo se notifica que se ha revisado y aprobado la siguiente documentación:

1. MK-6194-006-01 Protocolo Final. Fecha de aprobación: 3 de octubre de 2023 en español.
Incluye certificado de traducción
2. MK-6194-006-01 Protocolo Final. Fecha de aprobación: 3 de octubre de 2023 en inglés
3. Formato de Consentimiento. Fecha de la Versión: 04-Oct-2023. Fecha de la Revisión Local: 25-Ene-2024
4. Formato de Consentimiento para Muestras de PK/PD/Biomarcadores Opcionales. Fecha de la Versión: 04-Oct-2023. Fecha de la Revisión Local: 01-Dic-2023
5. Manual del Investigador MK-6194 (PT101). Número de edición: 11, fecha de publicación 31 de marzo de 2023 en español. Incluye certificado de traducción.
6. Manual del Investigador MK-6194 (PT101). Número de edición: 11, fecha de publicación 31 de marzo de 2023 en inglés.





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

7. Tarjeta de identificación de ensayo clínico, 29 de noviembre de 2012, versión MEX (Spanish) 1.0_00_1.7
8. Registro de Recordatorio del Participante, Mexico (Spanish) (V1.0_00_1.0), incluye certificado de traducción
9. Instrucciones de uso, v 1.00_11Jul2023. En español, incluye certificado de traducción
10. Subtítulos del Video de capacitación sobre la jeringa precargada (Spanish) v 1.01. En español, incluye certificado de traducción
11. MK-6194-006 eCOA Tablet Screenshots en español Versión 1.00 de fecha 06-Oct-2023 y certificado de traducción. Que incluye los cuestionarios electrónicos: Escala FACIT de fatiga, Cuestionario Lupus QoL, Escala de valoración numérica de la intensidad del dolor y EQ-5D-5L

La vigencia de aprobación termina el día 18 de abril de 2025. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

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

Sin más por el momento, quedemos de usted.

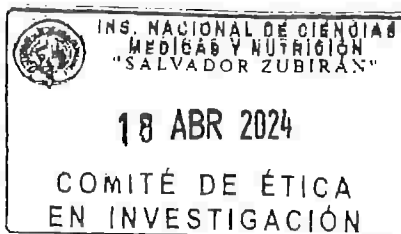

DR. CARLOS ARTURO HINOJOSA BECERRIL
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ATENTAMENTE,


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

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

CAHB/SHJ/mrg



APC
Hay
cns

Annex E: Informed Consent Form/ **Anexo E:** Consentimiento Informado
Attached hereto without consecutive page numbering/ Adjunto al presente sin
numeración consecutiva.

■
■



11

12

13

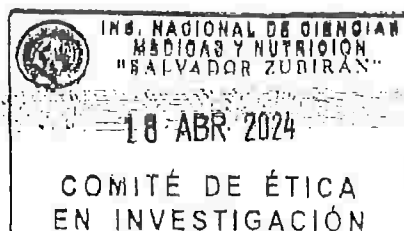
14

FORMATO DE CONSENTIMIENTO

**Estudio clínico de MK-6194 en adultos con Lupus
Eritematoso Sistémico**

Nombre del estudio:	Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico
Nombre corto del estudio:	MK-6194-006
Patrocinador del estudio:	Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. designada por Merck Sharp & Dohme LLC
Médico del estudio:	Dra. Karina Santana De Anda
Centro de Investigación: (Nombre, Domicilio)	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México Teléfono: 55 5487 0900 Ext. 4301 o al 55 5453 9715 contacto de 24 horas
Comité de Ética: (Nombre, Domicilio)	Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México Presidente del comité: Sergio César Hernández Jiménez Teléfono: 55 5487 0900 Ext. 6101
Hospital para atender Urgencias:	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México Teléfono: 55 5487 0900 Ext. 4301 o al 55 5453 9715 contacto de 24 horas

Si firma este consentimiento en nombre de otra persona, las palabras "usted", "mi" y "yo" se refieren a la persona por la que firma.



Se le pide que participe en un estudio clínico.

Usted decide si quiere participar en este estudio. Este formato lo ayudará a decidir.

Tómese todo el tiempo necesario para decidir y preguntarle cualquier duda al médico o al personal del estudio.

Si no acepta participar en el estudio:

Si no acepta participar o si se retira del estudio, no se lo sancionará ni perderá los beneficios que tenía antes de comenzar el estudio.

Si acepta participar en el estudio:

Puede retirarse del estudio en cualquier momento.

Si acepta participar en el estudio, firme este formato después de que haya entendido toda la información.

Contenido

¿Qué es un estudio clínico?	3
¿Quién patrocina este estudio?	3
¿Por qué se realiza este estudio?	3
¿Quién puede participar en este estudio?	4
¿Qué medicamento recibiré?	4
¿Cuánto tiempo permaneceré en el estudio?	5
¿Qué sucede en las visitas del estudio?	6
¿Qué sucede si los resultados del análisis de sangre no son normales?	7
¿Qué puedo esperar durante los procedimientos y las pruebas?	7
¿Se realizarán análisis genéticos y de biomarcadores con mis muestras?	7
¿Qué debo hacer durante el estudio?	8
¿Qué debo saber sobre los medicamentos del estudio y los eventos adversos?	9
¿Existen otros eventos adversos?	12
¿Existen riesgos para el embarazo?	12
¿Me beneficiaré por participar en el estudio?	13
¿Qué sucede si surge información nueva después de que decidí participar en el estudio?	13

Kol
MRL
CASB

¿Qué sucede si sufro una lesión en el estudio?	13
¿Recibiré alguna compensación ó apoyo económico por visita para cubrir cualquier gasto que me implique participar en el estudio?	14
¿Tendré que pagar?	14
¿Cuáles son mis opciones si no quiero participar?	14
¿Qué sucede si quiero dejar de tomar el medicamento del estudio, suspender los procedimientos o retirarme del estudio?	14
¿Qué sucede si el médico del estudio no puede comunicarse conmigo?	15
¿Me pueden retirar del estudio?	15
¿Se protegerá mi privacidad? ¿Cómo se usará mi información?	16
¿Se publicará la información acerca de este estudio?	18
¿A quién llamo si tengo preguntas?	18

¿Qué es un estudio clínico?

Un estudio clínico es un tipo de investigación diseñada para obtener más información sobre cómo responden nuestros cuerpos a los medicamentos u otros tratamientos.

La mayoría de los tratamientos nuevos debe evaluarse en estudios clínicos antes de que las agencias gubernamentales los puedan aprobar. Estas agencias quieren asegurarse de que los nuevos tratamientos sean seguros y que funcionen. Si un tratamiento nuevo no ha sido aprobado, se lo conoce como "experimental".

Los investigadores analizan los resultados de muchos estudios clínicos para comprender qué medicamentos funcionan y cómo lo hacen. Se requiere de numerosas personas en muchos estudios por todo el mundo para avanzar en la ciencia médica.

¿Quién patrocina este estudio?

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. designada por Merck Sharp & Dohme LLC, ("MSD") patrocina este estudio. MSD le pagará a la institución del estudio.

¿Por qué se realiza este estudio?

Este estudio evalúa el MK-6194 en adultos con Lupus Eritematoso Sistémico.

El MK-6194 es experimental. No ha sido aprobado.

Este estudio comparará el MK-6194 con un placebo. Un placebo tiene un aspecto similar a un medicamento del estudio, pero no contiene principios activos.

Este estudio se realiza para:

- Evaluar la seguridad de MK-6194.
- Determinar qué tan bien funciona el MK-6194 en comparación con el placebo.

¿Quién puede participar en este estudio?

Puede participar en este estudio si tiene lupus eritematoso sistémico de moderado a grave que haya estado presente durante, al menos, los últimos 6 meses. Debe haber iniciado 1 tratamiento como mínimo para el lupus eritematoso sistémico más de 3 meses antes de iniciar este estudio y estar dispuesto a continuar con el o los tratamientos durante este estudio.

También debe tener, como mínimo, uno de los siguientes síntomas relacionados con el lupus eritematoso sistémico:

- Erupción cutánea (ronchas en la piel) persistente.
- Dolor e hinchazón persistentes en las articulaciones de las muñecas y/o manos (nudillos).

Tal vez haya razones por las que no pueda participar en este estudio. El médico o el personal del estudio conversarán de esto con usted.

Alrededor de 270 personas participarán en el estudio a nivel global, de los cuales en México participarán 30 personas aproximadamente.

¿Qué medicamento recibirá?

El medicamento que se le administre dependerá del grupo al que se le asigne.

Este estudio tiene 3 grupos. Una computadora decidirá en qué grupo estará participando. Tiene las mismas probabilidades de estar en los grupos 1, 2 o 3.

- Los participantes del **grupo 1** recibirán MK-6194 durante 2 años aproximadamente.
- Los participantes del **grupo 2** recibirán de manera alternada MK-6194 y un placebo durante 2 años aproximadamente. El médico del estudio puede brindarle más información sobre esto.
- Los participantes del **grupo 3** recibirán el placebo durante 1 año aproximadamente. Después de ese tiempo, los participantes pasarán al grupo 1 o al grupo 2:
 - Los participantes que pasen al grupo 1 recibirán MK-6194 durante el año siguiente.
 - Los participantes que pasen al grupo 2 recibirán de manera alternada MK-6194 y el placebo durante el año siguiente. El médico del estudio puede brindarle más información sobre esto.

MEX_Global_MK-6194-006_AM01_v.1.00

Los participantes del grupo 3 tendrán la misma probabilidad de pasar al grupo 1 o al grupo 2. Lo decidirá una computadora.

Tanto el MK-6194 como el placebo se administran en forma de inyección debajo de la piel. Esto se llama inyección subcutánea. El MK-6194 o el placebo se cargarán previamente en una jeringa. Una jeringa es un dispositivo que se utiliza para inyectar líquidos en el cuerpo.

Se le solicitará que las inyecciones Subcutáneas se las aplique usted mismo cada 2 semanas. El médico o el personal del estudio le enseñarán a hacerlo.

También tendrá la opción de que el personal del estudio o un integrante de su familia y/o cuidador le aplique las inyecciones. El médico y el personal del estudio le enseñarán al integrante de su familia y/o cuidador cómo aplicar las inyecciones. Ni usted, ni el médico ni el personal del estudio sabrán si las inyecciones Subcutáneas que usted recibe contienen MK-6194 o placebo. En caso de una emergencia de salud, pueden obtener esta información.

¿Cuánto tiempo permaneceré en el estudio?

Participará en el estudio durante, 2 años aproximadamente.

El estudio tiene 3 fases:

- **Selección:** en primer lugar, el personal del estudio determinará si usted puede participar en el estudio. Esta es la fase de selección y durará aproximadamente 1,5 meses (6 semanas). Durante este período, visitará el centro 1 o más veces.
- **Tratamiento:** si puede participar en el estudio, el siguiente paso es la fase de tratamiento. Estará en la fase de tratamiento durante aproximadamente 2 años.

Esta fase tiene 2 partes.

- La **parte 1** durará alrededor de 1 año. Visitará el centro del estudio 17 veces y recibirá 2 llamadas telefónicas del personal del centro del estudio.

Durante el primer mes de la parte 1, visitará el centro del estudio aproximadamente cada 2 semanas. Luego, continuará las visitas aproximadamente cada 4 semanas.

En dos de estas visitas, le pedirán que regrese al centro al día siguiente para otra visita:

- Después de la visita 2, regresará al día siguiente para la visita 3.
- Después de la visita 7, regresará al día siguiente para la visita 8.

- La **parte 2** durará alrededor de 1 año. Visitará el centro del estudio 8 veces y recibirá 1 llamada telefónica del personal del centro del estudio.

Durante los primeros 3 meses de la parte 2, visitará el centro del estudio aproximadamente cada 2-4 semanas. Luego, continuará las visitas cada 12-14 semanas.

- **Seguimiento:** después de dejar de recibir el medicamento del estudio, ingresará en la fase de seguimiento. Durante esta fase, recibirá una llamada telefónica del centro del estudio aproximadamente 1 mes después de la última dosis del medicamento del estudio.

¿Qué sucede en las visitas del estudio?

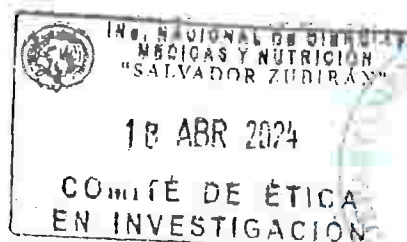
El médico o el personal del estudio le dará jeringas precargadas para las inyecciones subcutáneas y le enseñará a usted, a un integrante de su familia y/o a un cuidador a aplicar las inyecciones.

Las inyecciones subcutáneas se administrarán durante las visitas del estudio y también en su casa entre las visitas del estudio.

Le pedirán que devuelva las jeringas usadas al centro del estudio en cada visita del estudio. El médico o el personal del estudio le dará un envase para llevar las jeringas de vuelta al centro. También pueden pedirle que devuelva las jeringas precargadas no usadas en algunas visitas.

También es probable que se le pida lo siguiente:

- Hablar sobre sus antecedentes médicos y sobre cómo se siente.
- Brindar información acerca de su raza o grupo étnico. El Patrocinador usará esta información para determinar si hay diferencias en la forma en que actúan los tratamientos del estudio en personas de diferentes razas y grupos étnicos.
- Revisar sus medicamentos y vacunas anteriores y actuales.
- Llevar a su casa un formato en papel llamado Registro de recordatorios (tipo Diario) para el participante. El médico y el personal del estudio le enseñarán a completar este registro. Debe usarlo para llevar un registro de cada vez que se aplica la inyección y registrar cualquier situación con el medicamento y/o la jeringa, nuevas enfermedades o medicamentos que comience a tomar antes de la próxima visita del estudio.
- Utilizar un dispositivo informático (tableta electrónica) para responder preguntas sobre qué tan bien ha podido realizar sus diferentes actividades diarias. El personal del estudio le enseñará a usar el dispositivo.
- Permitir que se le tomen fotografías de cualquier erupción cutánea (ronchas en la piel) y/o zona de caída del cabello (alopecia) relacionadas con el lupus eritematoso sistémico. Estas fotografías se tomarán usando una tableta electrónica. Se tomarán todas las medidas razonables para proteger su identidad en las fotografías, por ejemplo, si aplicara tomar fotografías en el rostro, no se tomarán del rostro completo, se cubrirán ojos, boca, tatuajes, cicatrices y/o marcas distintivas de nacimiento; se tomará solamente las fotografías de la lesión manteniendo la privacidad del participante (esto puede incluir el uso de herramientas de edición digital).
- Someterse a un examen físico.



Handwritten signatures and initials:
Hare
MAB
CNS

MEX_Global_MK-6194-006_AM01_v.1.00

- Someterse a un electrocardiograma (ECG), que es un estudio del funcionamiento del corazón.
- Proporcionar muestras de sangre y orina.
- Someterse a una radiografía de tórax.

¿Qué sucede si los resultados del análisis de sangre no son normales?

Si los resultados del análisis de sangre no son normales, el médico del estudio puede pedirle que se someta a más pruebas para determinar si el medicamento del estudio está afectando su hígado. Estas pruebas incluyen las de VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) y hepatitis, y es posible que se informen a una autoridad sanitaria si así lo exige la ley. Si no desea que le realicen estas pruebas adicionales, es posible que deba dejar de tomar el medicamento del estudio por su propia seguridad.

¿Qué puedo esperar durante los procedimientos y las pruebas?

- **Muestras de sangre:** los riesgos incluyen dolor, formación de moretones, mareo y, rara vez, infección.
- **ECG (Electrocardiograma):** los riesgos incluyen molestias mínimas mientras le adhieren los electrodos del ECG en la piel y cuando se los retiran.
- **Inyección SC (Subcutánea) (jeringa precargada):** los riesgos conocidos incluyen molestia leve durante la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección y ansiedad por tener que aplicarse usted mismo la inyección o por que un miembro de su familia o cuidador le aplique la inyección. Los síntomas en el lugar de la inyección pueden aparecer ya sea que esté recibiendo MK-6194 o placebo. Infórmele de inmediato al médico y al personal del estudio si usted u otra persona sufre una lesión por usar la jeringa o si usted u otra persona tiene algún problema con la jeringa o una queja sobre la misma.
- **Radiografía:** los riesgos incluyen la exposición a una pequeña dosis de radiación. Siempre existe un leve riesgo asociado a la exposición a la radiación.

¿Se realizarán análisis genéticos y de biomarcadores con mis muestras?

Sí, sus muestras se usarán para realizar análisis genéticos y de otros biomarcadores. Sus muestras de sangre y tejido contienen genes que es una parte de las células que determinan la aparición de características que heredamos de nuestros padres (que están compuestos por ADN).

o ácido desoxirribonucleico), ARN (ácido ribonucleico) y otros biomarcadores, como proteínas. Las cadenas de ADN son los componentes básicos con los que se forman las células del cuerpo. El ARN interviene en el proceso de formación. Otros biomarcadores pueden ayudarnos a conocer qué está sucediendo en su cuerpo. Esta investigación puede ayudar a descubrir la manera en que actúan los medicamentos del estudio, cómo responde o se resiste su cuerpo a ellos, y cómo influyen en su enfermedad. Analizaremos las diferencias en su ADN, ARN y otros biomarcadores junto con otra información que se recopile en este estudio. Esta investigación puede incluir la secuenciación completa del exoma o del genoma (Analizar la información completa de sus genes). La secuenciación completa del exoma observa las secciones de codificación del ADN. La secuenciación completa del genoma observa el genoma en su totalidad, que contiene el conjunto completo de genes. Estos resultados se utilizan exclusivamente con fines de investigación.

Sus muestras se pueden conservar durante un periodo máximo de 15 años. Esto nos permite realizar un estudio completo de sus muestras o responder preguntas de las autoridades sanitarias acerca de la manera en la que actúa el medicamento en este estudio.

Las muestras biológicas no serán utilizadas para líneas celulares inmortales en muestras genéticas.

¿Qué debo hacer durante el estudio?

Durante el estudio, deberá hacer lo siguiente:

- Acudir a las visitas del estudio según lo programado.
- Asegurarse de aplicarse las inyecciones Subcutáneas de acuerdo a lo programado.
 - Si cambia de opinión sobre si quiere aplicarse usted mismo las inyecciones, el personal del estudio, un integrante de su familia o un cuidador capacitado puede aplicarle las inyecciones. Digaselo al médico o al personal del estudio lo antes posible.
 - Informe al médico o al personal del estudio de inmediato si usted o alguna otra persona se lastima con las jeringas precargadas, incluidas inyecciones accidentales o pinchazos con la aguja.
 - Informe al médico o al personal del estudio si usted o alguna otra persona tiene alguna queja sobre las jeringas precargadas, incluso si se rompen o se quiebran o si tienen dificultades para usarlas.
- Estar dispuesto a hablar con el médico o el personal del estudio según sea necesario.
- Completar el Registro de recordatorios para el participante siguiendo las indicaciones que le dieron el médico y el personal del estudio.
- Llevar las jeringas usadas a cada visita del estudio.
- Llevar las jeringas sin usar a las visitas del estudio, si se lo solicitan.

MEX_Global_MK-6194-006_AM01_v.1.00

- Evitar donar sangre o productos de la sangre.
- Evitar pasar períodos prolongados bajo el sol, en especial durante las horas pico (mediodía).
- Utilizar sombreros y ropa que lo proteja del sol.
- Utilizar un protector solar que tenga lo siguiente:
 - Factor de protección solar (Protector solar) de 15 como mínimo.
 - Protección contra los rayos ultravioleta (UVA [ultravioleta A] y UVB [ultravioleta B]).
 - Ingredientes como óxido de zinc y óxido de titanio.
- Evitar el uso de cabinas de bronceado, lámparas solares u otras fuentes de luz ultravioleta.

¿Qué debo saber sobre los medicamentos del estudio y los eventos adversos?

MK-6194:

¿Qué se conoce acerca de este medicamento del estudio?

El Patrocinador está estudiando el MK-6194 para tratar diferentes enfermedades, tales como colitis ulcerosa (inflamación del colon) y dermatitis atópica (una enfermedad que causa sequedad, picazón e inflamación [hinchazón] de la piel).

En estudios clínicos, 69 personas recibieron dosis únicas de MK-6194 de hasta 10 mg y 116 personas recibieron dosis múltiples de MK-6194 de hasta 5 mg o placebo (un líquido que tiene la misma apariencia que el MK-6194, pero no contiene principio activo) administradas cada 2 o 4 semanas mediante una inyección subcutánea (debajo de la piel). Se administraron dosis múltiples de MK-6194 de hasta 5 mg cada 2 o 4 semanas hasta un máximo de 3 dosis a aproximadamente 41 personas sanas. Se administraron dosis múltiples de MK-6194 de hasta 5 mg o placebo cada 2 o 4 semanas hasta un máximo de 7 dosis a aproximadamente 48 personas con colitis ulcerosa activa de leve a grave y a aproximadamente 27 personas con dermatitis atópica moderada o grave.

¿Qué eventos adversos podría causar el medicamento del estudio?

Los siguientes eventos adversos se observaron en dos o más personas sanas a quienes se les administró MK-6194:

- | | | |
|--|---|---|
| • Síntomas en el lugar de la inyección (inflamación, | • Picazón (Irritación) en la piel fuera del lugar de inyección. | • Enrojecimiento de la piel fuera del lugar de inyección. |
|--|---|---|



- enrojecimiento, picazón, dolor, área protuberante y firme, formación de moretones).
- Urticaria (Comezón).
- Dolor de cuerpo.
- Dolor de cabeza.
- Fatiga.
- Falta de aire.
- Aumento de la cantidad de células de la sangre asociado con reacciones alérgicas.
- Goteo nasal (exceso de líquido que escurre por la nariz).
- Nariz congestionada (nariz tapada).

Los eventos adversos que se observaron con MK-6194 fueron de intensidad leve a moderada, a excepción de algunas reacciones en el lugar de la inyección que se consideraron graves.

Los siguientes eventos adversos adicionales también se observaron en dos o más personas a quienes se les administró MK-6194 o placebo:

- Síntomas en el lugar de la inyección (calor).
- Sensación general de malestar.
- Náuseas.
- Infección de garganta.
- Dolor abdominal (en estómago).
- Infección cutánea (en la piel).
- Disminución de la cantidad de glóbulos rojos (las células que llevan oxígeno en la sangre).

Dos o más personas tuvieron resultado positivo en la prueba de COVID-19 durante la participación en el estudio.

Aún se desconoce si estas personas recibieron MK-6194 o placebo, por lo que no se sabe si estos eventos adversos se debieron al MK-6194. Los eventos adversos observados con el MK-6194 o placebo tuvieron, en su mayoría, una intensidad de leve a moderada.

Dos personas con colitis ulcerosa presentaron un empeoramiento de los síntomas de la colitis ulcerosa, que dio lugar a la hospitalización. Estos se produjeron después de haber recibido dos dosis de MK-6194 o placebo. Estas personas dejaron de recibir el medicamento del estudio. Estos eventos adversos serios se resolvieron al cabo de unas pocas semanas y el médico del estudio los evaluó y determinó que tuvieron una intensidad grave. El médico del estudio consideró que uno de estos dos eventos estuvo relacionado con el medicamento del estudio y el otro no.



MEX_Global_MK-6194-006_AM01_v.1.00

El MK-6194 se probó en animales de laboratorio según lo requerido antes de evaluarlo en seres humanos. Los estudios que se realizan en animales no siempre predicen lo que sucederá cuando el MK-6194 se administre a las personas.

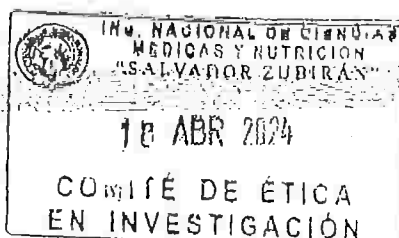
Se observaron los siguientes eventos adversos en, al menos, uno de los estudios en animales que se realizaron:

- Descamación (desprendimiento o despellejamiento) de la piel.
- Rascado excesivo (irritación en la piel que provoca el deseo de rascarse).
- Disminución de las proteínas de la sangre.
- Disminución de la cantidad de glóbulos rojos (las células que llevan oxígeno en la sangre).
- Aumento de la cantidad de reticulocitos (células inmaduras que llevan oxígeno en la sangre).
- Coloración anormal de la piel.
- Engrosamiento anormal de la piel.
- Llagas en la piel y el hocico.
- Aumento de la cantidad de células de la sangre asociado con reacciones alérgicas.
- Disminución de la cantidad de células en la sangre que combaten infecciones.
- Puntos rojos en la piel.
- Enrojecimiento, hinchazón y descamación de la piel en el sitio de inyección de la medicación.
- Infiltración de células inflamatorias (células de la sangre que combaten las infecciones) en el hígado.
- Adelgazamiento del recubrimiento del tracto urinario en la vejiga.
- Infiltración de células mononucleares (células de la sangre que combaten las infecciones) en el esófago.

Se observaron estos eventos adversos en animales cuando se administró MK-6194 en cantidades mucho más superiores a la cantidad de medicamento que se prevé que esté en su cuerpo.

Con cualquier medicamento, existe la posibilidad de una reacción alérgica. Los síntomas más comúnmente informados que se asocian a reacciones alérgicas son los siguientes:

- Erupción cutánea (Ronchas en la piel).
- Urticaria (Comezón).
- Picazón.
- Enrojecimiento del rostro.
- Fiebre.
- Dolores musculares.



- Mareos.
- Desmayo.
- Náuseas.
- Opresión en el pecho (molestia en el pecho).
- Falta de aire/dificultad para respirar.
- Tos.

En raras ocasiones, puede ocurrir una reacción alérgica más grave que puede causar la muerte. Otros síntomas pueden incluir los siguientes:

- Hinchazón del rostro, los labios, la garganta y la lengua.
- Presión arterial baja.
- Pérdida de la conciencia.

Placebo:

El placebo tiene un aspecto similar a un medicamento del estudio, pero no contiene principios activos que se sepa que provocan eventos adversos. Puede tener moretones o irritación en el lugar donde se insertó la aguja para la inyección.

¿Existen otros eventos adversos?

Puede haber otros eventos adversos o riesgos que aún no se conocen.

¿Existen riesgos para el embarazo?

Puede haber riesgos durante el embarazo. Nadie sabe si el (los) medicamento(s) del estudio puede(n) afectar a un bebé en gestación (durante el embarazo) o a un bebé lactante (mientras está amamantando). El médico del estudio le informará los métodos anticonceptivos permitidos durante el estudio y el período durante el cual serán necesarios después de la última dosis del medicamento del estudio. Si usted está embarazada, intentando quedar embarazada o amamantando, no podrá participar en el estudio.

Para las mujeres:

Si usted es potencialmente fértil debe usar un método anticonceptivo aceptable o no debe mantener relaciones sexuales que puedan hacer que quede embarazada. El médico del estudio analizará los métodos anticonceptivos permitidos durante el estudio y el período en que se necesitarán después de su última dosis del medicamento del estudio. Debe notificar al médico del estudio si queda embarazada durante el estudio.

Si queda embarazada, se debe interrumpir la administración del medicamento del estudio. Se hará un seguimiento del embarazo, y el médico del estudio recopilará datos sobre la salud de su

bebé. Puede haber un período de espera después de su última dosis de medicamento del estudio antes de que pueda comenzar a amamantar. El médico del estudio conversará sobre esto con usted.

Para los hombres:

Si su pareja está embarazada, está buscando un embarazo o es potencialmente fértil, deberá utilizar un método anticonceptivo aceptable. También debe estar de acuerdo en no donar esperma durante este período.

Si su pareja queda embarazada durante el estudio, debe notificárselo al médico del estudio.

¿Me beneficiaré por participar en el estudio?

Si el medicamento del estudio surte efecto y el Lupus Eritematoso Sistémico mejora, es posible que obtenga un beneficio para su salud (es decir, puede ser de ayuda para usted). Si el medicamento del estudio no surte efecto, o si usted recibe placebo, es posible que no obtenga ningún beneficio para la salud. La información que se obtenga del estudio podría ayudar a otras personas en el futuro.

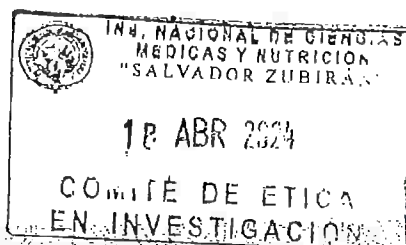
¿Qué sucede si surge información nueva después de que decidí participar en el estudio?

El médico o el personal del estudio le notificarán de manera oportuna si surge nueva información importante que pueda afectar su decisión de participar en el estudio. Algunos ejemplos de información nueva pueden incluir información sobre el medicamento del estudio y los eventos adversos o un tratamiento nuevo que pueda convertirse en una opción durante el estudio.

¿Qué sucede si sufro una lesión en el estudio?

Si usted resulta lesionado durante este estudio y su lesión es resultado directo de los procedimientos realizados y/o de los medicamentos de estudio especificados en el estudio, se le proporcionará el tratamiento médico apropiado. El costo de este tratamiento será pagado por el patrocinador del estudio, Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. designada por Merck Sharp & Dohme LLC. Además, se le proporcionará al paciente la indemnización a que legalmente tiene derecho en el caso de que la lesión sea directamente causada por la investigación.

No se le está solicitando que renuncie a ningún derecho a favor de la institución, el investigador o el patrocinador por posible negligencia.



¿Recibiré alguna compensación ó apoyo económico por visita para cubrir cualquier gasto que me implique participar en el estudio?

Usted recibirá una compensación económica de \$1,000 pesos por visita para ayudarle a cubrir los costos de transporte y gastos.

¿Tendré que pagar?

No se le cobrará por su participación en este protocolo. La empresa patrocinadora Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. designada por Merck Sharp & Dohme LLC, será la responsable de proporcionarle de forma gratuita el medicamento de estudio y absorberá los gastos de los procedimientos, exámenes de laboratorio y gabinete descritos en el protocolo, así como los costos de las consultas médicas a las que tenga que acudir indicadas en este estudio. Usted (y/o el responsable por el cuidado de su salud) serán los encargados del pago por el tratamiento médico que no sea parte de este estudio y que debería de llevarse a cabo aún cuando usted no forme parte de este estudio. Si existen gastos adicionales que sean requeridos para este estudio, estos también serán cubiertos por el Patrocinador a través del presupuesto de la investigación.

¿Cuáles son mis opciones si no quiero participar?

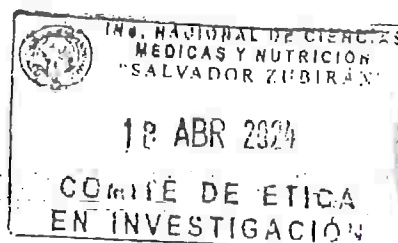
Si decide no participar en el estudio, el médico del estudio puede hablar con usted sobre otras opciones de tratamiento que puedan ser adecuadas.

Otros tratamientos para el Lupus eritematoso sistémico pueden incluir lo siguiente:

- Recibir un medicamento o tratamiento comercializado sin participar en un estudio. El médico del estudio le dará los detalles específicos.
- Participar en otro estudio clínico.
- No recibir ningún tratamiento en este momento.

Si tiene alguna pregunta sobre los otros tratamientos y sus posibles beneficios y riesgos, pregúntele al médico del estudio. No es necesario que participe en este estudio para recibir tratamiento para el Lupus eritematoso sistémico.

¿Qué sucede si quiero dejar de tomar el medicamento del estudio, suspender los procedimientos o retirarme del estudio?



Handwritten notes: "Hal", "MR6", and "ens" in blue ink.

MEX_Global_MK-6194-006_AM01_v.1.00

Si está pensando en dejar de tomar el medicamento del estudio, suspender los procedimientos o retirarse del estudio, debe hablar con el médico del estudio para que pueda hacerlo de forma segura. No se le sancionará ni perderá los beneficios que tenía antes de comenzar el estudio.

Es posible que pueda permanecer en el estudio, incluso si deja de tomar el medicamento del estudio. Para esto, quizá deba:

- proporcionarles información al médico y al personal del estudio;
- aceptar acudir a las visitas o someterse a procedimientos del estudio, o
- permitir que el médico del estudio use sus registros médicos/hospitalarios.

El médico del estudio puede explicarle esto y ayudarlo a tomar la decisión.

Si deja de tomar el medicamento del estudio y decide no continuar:

El médico o el personal del estudio se comunicarán con usted, su médico particular o las personas que haya designado como contactos para averiguar por su salud.

Si ya no desea que se comuniquen directamente con usted o si se retira del estudio, se le pedirá que proporcione el nombre de una persona cercana para que podamos comprobar cómo está usted. También se le preguntará si podemos consultar sus registros médicos y fuentes disponibles públicamente, como búsquedas en internet.

¿Qué sucede si el médico del estudio no puede comunicarse conmigo?

Si el médico del estudio no puede ponerse en contacto con usted, con las personas que usted designó como contactos ni con su médico particular:

El médico o el personal del estudio buscarán en fuentes disponibles públicamente (como búsquedas en internet) para encontrar su información de contacto actualizada, comunicarse con usted o encontrar información sobre su estado de salud.

Si retira su permiso para cualquier tipo de seguimiento, debe hacerlo comunicándose con el médico o el personal del estudio.

¿Me pueden retirar del estudio?

Sí, lo pueden retirar del estudio. Si esto sucede, el médico o el personal del estudio le indicarán el motivo. Algunos motivos podrían ser los siguientes:

- Puede necesitar otro tratamiento.
- Puede tener problemas de salud que requieran que se retire del estudio.
- No es capaz de seguir las instrucciones.

- Se puede poner fin al estudio.
- Puede haber una modificación en el estudio que podría poner fin a su participación.

¿Se protegerá mi privacidad? ¿Cómo se usará mi información?

Al aceptar participar en el protocolo de investigación se tendrá acceso a sus Datos Personales y Datos Personales Sensibles para su expediente clínico, los cuales se tratarán de forma totalmente confidencial de acuerdo con los derechos ARCO (Acceso, Rectificación, Cancelación y Oposición) en cumplimiento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

Ejemplos de datos sobre su salud que serán revisados son: nombre y dirección (datos personales); fotografías, origen racial o étnico, estado de salud presente y futuro (datos personales sensibles e información genética).

Estos datos sobre su salud pueden provenir de su médico de familia o de otro personal de atención de la salud.

El hecho de participar en el estudio significa que el equipo del estudio les permite a las siguientes partes ver datos de salud sobre usted para garantizar que el estudio se realice correctamente:

- Entidades de gobierno en todo el mundo,
- Comités de ética que supervisan la investigación y
- El Patrocinador y aquellos que trabajen para, o con el Patrocinador; grupos o individuos contratados por el Patrocinador; y los prestadores de servicios como los proveedores y laboratorios.

Es importante mencionar que sus datos personales serán transferidos al Patrocinador previa disociación, de tal forma que nadie pueda identificarle (por ejemplo, los datos pueden incluir un código con sus iniciales, mes y año de nacimiento y las fechas de sus visitas del estudio). A esto se le llamará "información codificada o disociada".

No se le identificará por su nombre en ninguno de los informes publicados acerca de este estudio ni en ninguna otra publicación o presentación científica. Si usted cree que participar en el estudio le ha provocado un daño, el personal del estudio puede también puede compartir información sobre su salud con la aseguradora de MSD para resolver su reclamo.

El Patrocinador puede utilizar los datos de salud que le sean enviados:

- para saber si el medicamento del estudio da resultado y es seguro;
- para comparar el medicamento del estudio con otros medicamentos;
- para desarrollar nuevas pruebas; en relación con el medicamento del estudio o la enfermedad/afección que se está estudiando.

MEX_Global_MK-6194-006_AM01_v.1.00

- Realizar reportes o informes a las autoridades de salud relacionados con el medicamento en investigación o las pruebas desarrolladas relacionadas con el medicamento en investigación o la enfermedad/condición bajo investigación.
- Para permitir que investigadores externos utilicen datos de salud clínicos que no lo identifican.
- Permitir a otros socios de investigación, proveedores o laboratorios utilizar la información de salud para desarrollar nuevas pruebas relacionadas con el medicamento del estudio o la enfermedad/afección que se está estudiando e incluir los datos en informes para las autoridades sanitarias o publicaciones.

El Patrocinador puede compartir su información codificada o disociada con socios de investigación y proveedores de servicio que colaboren con el estudio y el análisis de los resultados. La información del estudio también puede compartirse con autoridades de salud y comités de revisión.

El patrocinador puede transferir sus datos de salud de su país a otros países donde las leyes de privacidad podrían ser o podrían no ser más estrictas. Sin embargo, en cualquier caso, MSD cuenta con medidas y estándares para garantizar la protección de la información personal a estos países de manera responsable. Además, MSD asegurará el mismo nivel de protección de su información personal descrito en este documento, si es que se llegaran a transferir sus datos codificados o disociados a otras organizaciones o a través de fronteras nacionales.

El Patrocinador ha implementado procedimientos estrictos de protección de la privacidad y confidencialidad, para asegurar que se prevenga en el mayor medida posible cualquier caso de uso indebido de datos de salud y de información genética.

Su permiso para usar y compartir la información sobre su salud no terminará a menos que usted lo solicite. Lo cual podrá realizar en cualquier momento poniéndose en contacto con el médico del estudio, quien a su vez se contactará con MSD para garantizar su derecho a la privacidad. Si lo hace, no podrá permanecer en este estudio, sin embargo, usted no perderá los beneficios que tenía antes de su participación en el mismo. Después de esa fecha, no se obtendrán nuevos datos de salud que lo identifiquen. No obstante, sus datos de salud codificados o disociados que ya obtuvieron y fueron analizados se podrán continuar utilizando para el estudio y sus resultados, según lo exigido por normas de estudio clínicos.

Usted tiene derecho a acceder a su información, a solicitar rectificarla, a oponerse al tratamiento de sus datos, a solicitar restringir/limitar su manejo o a solicitar la supresión y la transferencia de sus datos. Es importante mencionar que existen algunos datos que usted podrá revisar hasta que el estudio haya finalizado. Cuando el estudio haya finalizado, puede comunicarse con el médico del estudio para ver sus datos de salud que surgieron del estudio y corregir cualquier error.

Nota: el Patrocinador puede decidir transferir, licenciar o vender a otra compañía este estudio y otros estudios similares para el medicamento en estudio. Si esto sucede, la otra compañía se hará cargo de las responsabilidades que se describen en este formato de consentimiento. Esto

Handwritten signatures and initials:
HAR
PARG
CNS

se realizará en apego a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Sus datos personales y datos personales sensibles solo se utilizarán para las finalidades mencionadas en este documento.

¿Se publicará la información acerca de este estudio?

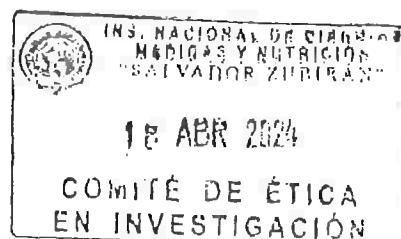
Una descripción de esta prueba clínica estará disponible en <http://www.ClinicalTrials.gov>, conforme lo exige la Legislación de los EE. UU. Esta página Web no incluirá información que pueda identificarlo. A lo sumo, la página Web incluirá un resumen de los resultados. Usted puede realizar búsquedas en esta página Web en cualquier momento.

Así mismo podrá encontrar una descripción de esta prueba clínica en <http://siipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.asp> de acuerdo a la regulación vigente en México

¿A quién llamo si tengo preguntas?

Si tiene preguntas sobre lo siguiente:

- El estudio: comuníquese con la Dra. Karina Santana De Anda al 55 5487 0900 Ext. 4301 o al 55 5453 9715 contacto de 24 horas.
- Una lesión relacionada con el estudio: comuníquese con la Dra. Karina Santana De Anda al 55 5487 0900 Ext. 4301 o al 55 5453 9715 contacto de 24 horas.
- Mis derechos como participante del estudio: comuníquese con Sergio César Hernández Jiménez, presidente del Comité de Ética en Investigación, al 55 5487 0900 Ext. 6101.





MEX_Global_MK-6194-006_AM01_v.1.00

He leído y comprendo la información de este formato. Al firmar a continuación, acepto participar en este estudio.

He recibido un duplicado firmado y fechado de este formato de consentimiento

Nombre del Participante	Firma del Participante	Fecha Completa (dd-mmm-aaaa)
-------------------------	------------------------	---------------------------------

Nombre del Representante Legalmente Autorizado y/o Familiar Responsable del Participante (si aplica)	Firma del Representante Legalmente autorizado y/o Familiar Responsable del Participante (si aplica)	Fecha Completa (dd-mmm-aaaa)
---	--	---------------------------------

Al firmar a continuación, confirmo que he revisado la información de este formato junto con el participante.

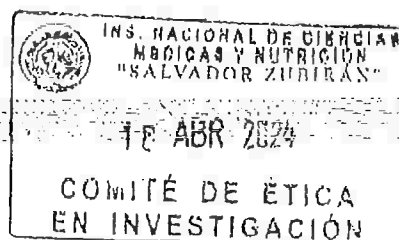
Nombre de la Persona que Condujo el Proceso de Consentimiento	Firma de la Persona que Condujo el Proceso de Consentimiento	Fecha Completa (dd-mmm-aaaa)
--	---	---------------------------------

Nombre del Testigo #1	Firma del Testigo #1	Fecha completa (dd-mmm-aaaa)
-----------------------	----------------------	---------------------------------

Domicilio	Relación con el Participante
-----------	------------------------------

Nombre del Testigo #2	Firma del Testigo #2	Fecha completa (dd-mmm-aaaa)
-----------------------	----------------------	---------------------------------

Domicilio	Relación con el Participante
-----------	------------------------------



Handwritten signatures and initials:
Karl
NR6
CNS

**FORMATO DE CONSENTIMIENTO PARA MUESTRAS DE PK/PD/BIOMARCADORES
OPCIONALES**

**Estudio clínico de MK-6194 en adultos con Lupus
Eritematoso Sistémico**

Nombre del estudio:	Estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de MK-6194 en participantes adultos con lupus eritematoso sistémico
Nombre corto del estudio:	MK-6194-006
Patrocinador del estudio:	Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V. designada por Merck Sharp & Dohme LLC
Médico del estudio:	Dra. Karina Santana De Anda
Centro de Investigación: (Nombre, Domicilio)	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México Teléfono: 55 5487 0900 Ext. 4301 o al 55 5453 9715 contacto de 24 horas
Comité de Ética: (Nombre, Domicilio)	Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Avenida Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México Presidente del comité: Sergio César Hernández Jiménez Teléfono: 55 5487 0900 Ext. 6101
Hospital para atender Urgencias:	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México Teléfono: 55 5487 0900 Ext. 4301 o al 55 5453 9715 contacto de 24 horas

Si está firmando este consentimiento en representación de otra persona, las palabras "usted", "mi" y "yo" se refieren a la persona por la que firma.

Se le pide que participe en una parte opcional del estudio clínico.

Puede elegir participar en esta parte opcional del estudio. Este formato le ayudará a decidir.

Tómese todo el tiempo necesario para decidir y preguntarle cualquier duda al médico o al personal del estudio.

Si no acepta participar en la parte opcional del estudio:

Si no acepta participar, o si decide retirarse, no se le sancionará ni perderá los beneficios que tenía antes de comenzar el estudio.

Si acepta participar en la parte opcional del estudio:

Puede abandonar el estudio en cualquier momento.

Si acepta participar en la parte opcional del estudio, firme este formato después de que haya entendido toda la información.

¿Por qué se lleva a cabo esta parte opcional del estudio?

Esta parte opcional del estudio se realiza para aprender más acerca de qué sucede a medida que MK-6194 recorre el cuerpo. Esta investigación puede ayudar a descubrir cómo el cuerpo responde o se resiste a MK-6194, y cómo influye el medicamento en su enfermedad.

¿Qué sucede en esta parte opcional del estudio?

Si participa en esta parte opcional del estudio, sucederá lo siguiente:

- Se le pedirá que proporcione muestras de sangre adicionales en 1 o 2 de las visitas del estudio programadas. El médico y el personal del estudio le dirán en cuáles.
 - En 1 de esas visitas programadas al centro del estudio deberá permanecer en el centro de 2 a 10 horas después de recibir el medicamento del estudio. También puede tener la opción de irse del centro del estudio después de recibir el medicamento del estudio y regresar entre 2 y 10 horas más tarde.
- Asistirá a 4 visitas adicionales al centro del estudio para proporcionar muestras de sangre. El médico y el personal del estudio conversarán con usted sobre el cronograma de visitas.

¿Cuáles son los riesgos?

Los riesgos asociados a las muestras de sangre incluyen dolor, formación de moretones, mareo y, rara vez, infección.

Har
MK6
cns



MEX_Global MK-6194-006_AM01_v.1.00

¿Se me pagará?

Usted recibirá una compensación económica de \$1,000 pesos por visita para ayudarle a cubrir los costos de transporte y gastos.

Siguen vigentes todos los otros elementos de los formatos de consentimiento principales.

He leído y comprendo la información de este formato. Al firmar a continuación, acepto participar en esta parte opcional del estudio.

He recibido un duplicado firmado y fechado de este formato de consentimiento

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha Completa
(dd-mmm-aaaa)

Nombre del Representante
Legalmente Autorizado
y/o Familiar Responsable del
Participante (si aplica)

Firma del Representante
Legalmente autorizado y/o Familiar
Responsable del Participante
(si aplica)

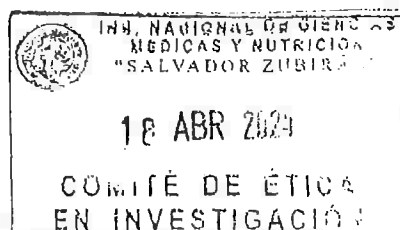
Fecha Completa
(dd-mmm-aaaa)

Al firmar a continuación, confirmo que he revisado la información de este formato junto con el participante.

Nombre de la Persona que Condujo
el Proceso de Consentimiento

Firma de la Persona que Condujo
el Proceso de Consentimiento

Fecha Completa
(dd-mmm-aaaa)



SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

MEX_ Global MK-6194-006_AM01_v.1.00

Página 4 de 4

Nombre del Testigo #1

Firma del Testigo #1

Fecha completa
(dd-mmm-aaaa)

Domicilio

Relación con el Participante

Nombre del Testigo #2

Firma del Testigo #2

Fecha completa
(dd-mmm-aaaa)

Domicilio

Relación con el Participante



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Dra Marina Rull Gabayet
Jefa del Departamento de Inmunología y Reumatología

Cc. Lda. Lourdes Martínez Laureles
Jefa de Departamento de Control de Fondos Especiales para la Investigación

Asunto: Distribución del Presupuesto del Protocolo MK6194-006

Estimada Dra Rull,

Por medio de la presente, se establece la distribución del presupuesto correspondiente al protocolo **MK6194-006**, conforme a lo acordado:

1. El presupuesto del protocolo incluye un **costo por paciente al completar todas las visitas**, por un total de **\$720,420**. Considerando **tres pacientes**, el monto total asciende a **\$2,161,260**.
2. La distribución de este monto se llevará a cabo de la siguiente manera:
 - o **20%** son asignados a gastos de administración para el departamento de Control de Fondos Especiales para la Investigación (CFEI).
 - o **10%** son asignados al Fondo de Apoyo Departamental de Inmunología y Reumatología.
3. De acuerdo con el **calendario financiero**, los pagos se emitirán con base en el trabajo realizado, aplicando la distribución establecida sobre el monto correspondiente a las visitas.

Agradecemos su atención y quedamos atentos a cualquier duda o comentario.

Atentamente,

Electronically signed by: Lizzet
Mariana Nunez
Reason: Reviewed
Date: Mar 19, 2025 10:25 MDT

19/03/2025

L. Mariana Núñez Alamilla
Directora de Operaciones Clínicas
Merck Sharp & Dohme



CARTA DISTRIBUCION DE PAGO_DRA SANTANA

Final Audit Report

2025-03-19

Created:	2025-03-18
By:	Dulce Vianney Hurtado (DULCE.HURTADO@MERCK.COM)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAF-_boClCcdw-WSOWVsh7DYD-snMwF0AI

"CARTA DISTRIBUCION DE PAGO_DRA SANTANA" History

-  Document created by Dulce Vianney Hurtado (DULCE.HURTADO@MERCK.COM)
2025-03-18 - 6:24:39 PM GMT - IP address: 170.85.74.190
-  Document emailed to Lizzet Mariana Nunez (LIZZET.MARIANA.NUNEZ@MERCK.COM) for signature
2025-03-18 - 6:25:52 PM GMT
-  Email viewed by Lizzet Mariana Nunez (LIZZET.MARIANA.NUNEZ@MERCK.COM)
2025-03-19 - 4:23:04 PM GMT - IP address: 170.85.70.189
-  Lizzet Mariana Nunez (LIZZET.MARIANA.NUNEZ@MERCK.COM) authenticated with Adobe Acrobat Sign.
Challenge: The user opened the agreement.
2025-03-19 - 4:23:57 PM GMT
-  Lizzet Mariana Nunez (LIZZET.MARIANA.NUNEZ@MERCK.COM) authenticated with Adobe Acrobat Sign.
Challenge: The user completed the signing ceremony.
2025-03-19 - 4:25:39 PM GMT
-  Document e-signed by Lizzet Mariana Nunez (LIZZET.MARIANA.NUNEZ@MERCK.COM)
Signing reason: Reviewed
Signature Date: 2025-03-19 - 4:25:40 PM GMT - Time Source: server- IP address: 170.85.70.203
-  Agreement completed.
2025-03-19 - 4:25:40 PM GMT

