

AMENDMENT #2
(Budget Amendment)

(For Use in Spanish Speaking Countries)

ENMIENDA # 2
(Enmienda al Presupuesto)

(Para uso en los Países de lengua Hispana)

This is an Amendment (“THE AMENDMENT”) to the Cooperation Agreement number **INCMN/107/08/OT/70/16** to carry out Projects or Protocols for Scientific Research in the Field of Health (“THE MAIN AGREEMENT”) dated February 23rd, 2017; is constituted as an amendment to the Protocol REF. 1880 named “A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of Imipenem/ Cilastatin/Relebactam (MK-7655A) Versus Piperacillin/ Tazobactam in Subjects with Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia” hereafter “THE PROTOCOL” by and among INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”, hereinafter called “THE INSTITUTE,” MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V., represented by ALEXANDRA GUADALUPE BARAJAS OLIVAS, MD, under request of Merck Sharp & Dohme Corp., hereinafter called “THE SPONSOR,” and LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO, M.D, researcher in Sciences part of the Infectious Diseases Department of “THE INSTITUTE” hereinafter called “PRINCIPAL INVESTIGATOR” who together will be called “THE PARTIES.”

BACKGROUND

On February 23rd, 2017, “THE PARTIES” celebrated the agreement INCMN/107/08/OT/70/16, according to which “THE INSTITUTE” and “PRINCIPAL INVESTIGATOR” commit themselves to carry out “THE PROTOCOL” of Pneumonia, which aims to contribute to the advancement of scientific

Esta es una enmienda (“LA ENMIENDA”) al Convenio de Concertación número **INCMN/107/08/OT/70/16** para llevar a cabo Proyectos o Protocolos de Investigación Científica en el Campo de Salud (“EL CONVENIO PRINCIPAL”) de fecha 23 de Febrero de 2017; se constituye como una enmienda al proyecto Ref. 1880 denominado “Un estudio clínico de Fase III, randomizado, en doble ciego, controlado con comparador activo para estimar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Imipenem/Cilastatina /Relebactam (MK-7655A) frente a Piperacilina/Tazobactam en participantes con neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada con el ventilador”, celebrado por una parte por el INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”, en adelante “EL INSTITUTO”, y por la otra parte MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V. actuando en su nombre la DRA. ALEXANDRA GUADALUPE BARAJAS OLIVAS, a solicitud de Merck Sharp & Dohme Corp., en adelante “EL PATROCINADOR”, y por una tercera parte la DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO, investigadora en Ciencias, adscrita al Departamento de Infectología de “EL INSTITUTO” en adelante “INVESTIGADOR PRINCIPAL”, a quienes en conjunto se les denominará “LAS PARTES”.

ANTECEDENTES

El día 23 de Febrero de 2017, “LAS PARTES” celebraron el convenio INCMN/107/08/OT/70/16, conforme al cual “EL INSTITUTO” y “INVESTIGADOR PRINCIPAL” se comprometen a llevar a cabo “EL PROTOCOLO” de investigación en materia de Neumonía, que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así



knowledge, as well as to the satisfaction of the country's health needs, through scientific and technological development, in biomedical, clinical, medical and epidemiological areas, in accordance with what is strictly established in "THE PROTOCOL", through the resources provided by "THE SPONSOR". According to the Fourth Clause of the Main Agreement, its validity was agreed for 10 years (ten years) until year 2026 as of its signature.

On August 30th, 2018, "THE PARTIES" celebrated the Amendment #1 to "THE MAIN AGREEMENT", whose purpose was to modify the Attachment C - Budget for MK-7655A-014-0300; "A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of Imipenem/Cilastatin/Relebactam (MK-7655A) Versus Piperacillin/ Tazobactam in Subjects with Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia" ("THE PROTOCOL").

STATEMENTS

I. THE INSTITUTE states through its General Director:

I.1 That Dr. David Kershenobich Stalnikowitz, General Director of "The INSTITUTE" accredits his position by appointment dated June 18, 2017, issued by Dr. José Ramón Narro Robles, Secretary of Health, which was protocolized in the act number one hundred and forty-seven thousand one hundred and five, dated July 17, 2017, granted before the faith of Lic. Ignacio Soto Borja y Anda, Holder of the Notary Public No. 129 of the Federal District, today Mexico City, so that in such character has the power to represent the "INSTITUTE" in this act, in accordance with the provisions of Article 19, section I of the National Institutes of Health Law.

como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en "EL PROTOCOLO", mediante los recursos que le proporcione "EL PATROCINADOR". De acuerdo a la cláusula Cuarta del Convenio Principal, su vigencia se pactó por 10 años (diez años) siendo vigente hasta el año 2026 a partir de su firma.

Con fecha 30 de Agosto de 2018, "LAS PARTES" celebraron la Enmienda 1 a "EL CONVENIO PRINCIPAL", cuyo objeto fue modificar el Anexo C – Uso de los Recursos (o presupuesto) del Convenio de Concertación para la realización del estudio MK-7655A-014-0300; "Un estudio clínico de Fase III, randomizado, en doble ciego, controlado con comparador activo para estimar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Imipenem/Cilastatina /Relebactam (MK-7655A) frente a Piperacilina/Tazobactam en participantes con neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada con el ventilador" ("EL PROTOCOLO").

DECLARACIONES

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

I.1 Que el Dr. David Kershenobich Stalnikowitz, Director General de "El INSTITUTO" acredita su cargo mediante nombramiento de fecha 18 de junio de 2017, expedido por el Dr. José Ramón Narro Robles, Secretario de Salud, mismo que fue protocolizado en el acta número ciento cuarenta y siete mil ciento cinco, de fecha 17 de Julio de 2017, otorgada ante la fe del Lic. Ignacio Soto Borja y Anda, Titular de la Notaria Pública No. 129 del Distrito Federal, hoy Ciudad De México, por lo que en tal carácter tiene facultades para representar en este acto a "El INSTITUTO", de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 19 fracción I de La Ley de los Institutos Nacionales de Salud.



II. THE SPONSOR STATES THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE

II.1 That Alexandra Guadalupe Barajas Olivas M.D. in her capacity as Legal Representative, has the faculties to sign this agreement, in accordance with the power of attorney granted by "MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA" limited liability company of variable capital; stated in the act ninety-one thousand eight hundred seventy tree, dated May 4, two thousand and eighteen, granted before the faith of Mr. MAURICIO GALVEZ MUNOZ, holder of the notary number thirty-nine of Mexico City. So it has the power to represent "EL SPONSOR" in this act, which have not been modified or restricted in any way, revoking in this act Yvonne Aboitiz Slim, who signed the "THE MAIN AGREEMENT".

II.2 MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V. with address at Av. San Jerónimo, 369, La Otra Banda, Ciudad de México, México, 01090 and acting in its own name and right at the request of Merck Sharp & Dohme Corp., having a place of business at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 USA

III. "THE PARTIES" STATE

III.1 Which ratify each and every one of the statements made in "THE MAIN AGREEMENT."

WHEREAS, the parties wish to modify the terms of Attachment C of "THE AGREEMENT" as stipulated in this document.

NOW AND THEREFORE, considering the important object included in the present and with the intention of being legally bound, the parties

II. "EL PATROCINADOR" POR CONDUCTO DE SU APODERADA LEGAL DECLARA:

II.1 Que la Dra. Alexandra Guadalupe Barajas Olivas, en su calidad de Apoderada Legal, cuenta con facultades para suscribir el presente convenio, de conformidad con el poder notarial otorgado por "MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA" sociedad de responsabilidad limitada de capital variable; que consta en la escritura noventa y un mil ochocientos setenta y tres, de fecha cuatro de mayo de dos mil dieciocho, otorgada ante la fe del Lic. MAURICIO GALVEZ MUNOZ, titular de la notaria numero treinta y nueve de la Ciudad de México. Por lo que tiene facultades para representar en este acto a "EL PATROCINADOR", mismas que no le han sido modificadas ni restringidas en forma alguna, revocando en este acto a la Dra. Yvonne Aboitiz Slim, quién suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL".

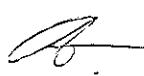
II.2 Que MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V. tiene su domicilio en Av. San Jerónimo, 369, La Otra Banda, Ciudad de México, México, 01090 y que se encuentra actuando en su nombre a solicitud de Merck Sharp & Dohme Corp. con domicilio en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033, Estados Unidos de América.

III. LAS PARTES DECLARAN:

III.1 Que ratifican todas y cada una de las declaraciones vertidas en "EL CONVENIO PRINCIPAL".

POR CUANTO, las partes desean modificar los términos del Anexo C del CONVENIO como se estipula en el presente documento.

AHORA Y EN VIRTUD DE LO CUAL, considerando la importante contraprestación que se incluye en el presente y con la intención de estar



agree the following:

legalmente vinculados, las partes acuerdan las siguientes:

CLAUSES

CLAÚSULAS

FIRST. SUBJECT MATTER.- "THE PARTIES" agree that "THE AGREEMENT" for Protocol MK-7655A-014-0300: "A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam (MK-7655A) Versus Piperacillin/ Tazobactam in Subjects with Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia" ("THE PROTOCOL") is hereby amended again as follows:

- Addition of PaO₂ and FiO₂ measured via ABG; ventilated pts w/arterial lines; D1, D3, D6, D10, EOT, EFU, D28*
- Addition of Oxygen saturation via pulse oximetry; D1, D3, D6, D10, EOT, EFU, D28*
- Addition of Pharmacy Fee x month until July 2019

SECOND.- The Budget is amended in accordance with the new budget terms set forth in Attachment C to this AMENDMENT that will be an integral part of "THE MAIN AGREEMENT" from the execution of this amendment and replaces the previously agreed amounts.

THIRD. TERM.- This amendment shall take effect and shall become effective from the date of the last signature captured by those involved in its execution and until the term of "THE MAIN AGREEMENT".

It is understood and agreed that all other provisions of the Agreement shall remain in full force and effect.

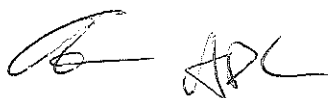
PRIMERA. OBJETO.- "LAS PARTES" contratantes convienen en que el Convenio de Concertación para la realización del estudio, MK-7655A-014-0300; "Un estudio clínico de Fase III, randomizado, en doble ciego, controlado con comparador activo para estimar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Imipenem/Cilastatina /Relebactam (MK-7655A) frente a Piperacilina/Tazobactam en participantes con neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada con el ventilador" ("EL PROTOCOLO") se modifica de nueva cuenta por la presente Enmienda de la siguiente manera:

- Aumento de PaO₂ y FiO₂ medido a través de ABG; pts ventilados líneas w / arteriales; D1, D3, D6, D10, EOT, EFU, D28 *
- Aumento de La saturación de oxígeno mediante pulsioximetría
- Aumento de 10 meses de cuota de farmacia por mes, hasta Julio 2019

SEGUNDA.- El Presupuesto se modifica de acuerdo con las nuevas condiciones del presupuesto consignadas en el Anexo C, el cual se adjunta a la presente ENMIENDA, y formará parte integrante de "EL CONVENIO PRINCIPAL" a partir de la firma del presente instrumento y sustituye los montos pactados con anterioridad en el Anexo C.

TERCERA. VIGENCIA.- La presente enmienda surtirá efectos o iniciara su vigencia a partir de la fecha de la última firma plasmada por las personas que en su formalización intervienen y hasta la vigencia de "EL CONVENIO PRINCIPAL".

Queda entendido y convenido que todas las demás disposiciones del presente Contrato se mantendrán en plena vigencia y efecto.



IN WITNESS WHEREOF, having read this agreement and being aware of it, the "PARTIES" involved in this act, and also aware of its scope and content, they sign and ratify it in four counterparts in Mexico City on May 28th, 2019.

EN FE DE LO CUAL, Leído el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto sobre su alcance y contenido, lo firman y ratifican por cuadruplicado en la Ciudad de México a 028 de Mayo del 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

BY 

FIRMA 

NAME Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

NOMBRE Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

TITLE Director General.

TÍTULO Director General.

DATE 17.07.19

FECHA 17.07.19

MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V.

MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V.

BY 

FIRMA 

NAME Alexandra Guadalupe Barajas Olivas, M.D.

NOMBRE Dra. Alexandra Guadalupe Barajas Olivas

TITLE Legal Representative

TÍTULO Representante Legal

DATE 28 Jun 2019

FECHA 28 Jun 2019

PRINCIPAL INVESTIGATOR

INVESTIGADOR PRINCIPAL

BY 

FIRMA 

NAME Luis Alfredo Ponce de León Garduño, M.D.

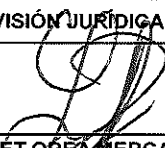
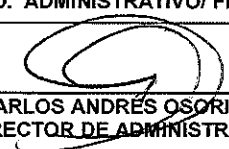
NOMBRE Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño

DATE 28/JUN/2019

FECHA 28/JUN/2019



27 June 2019

REVISIÓN JURÍDICA 	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO 
LIC. LIZET OREA MERCADO JEFE DE DEPARTAMENTO ASESORÍA JURÍDICA	L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN



No. de Convenio: CM2/INCMN/107/8/OT/70/16

Attachment C - Budget

Anexo C – Uso de los recursos (Presupuesto)

Handwritten signature or initials in black ink, appearing to be 'J A'.

PI Name: Alfredo Ponce de Leon

Institution (Site): Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran

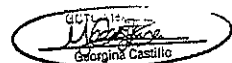
The target number of patients for your site is 4. For the purpose of trial planning and management, this Budget encompasses an enrollment range between 4 and 8. However, as you approach your target of 4, if you wish to continue to enroll, you must be proactive & contact the CRA for approval to continue enrolling up to 8. If you wish to continue to enroll beyond 8, a Budget Amendment will be issued to finalize the authorization of any potential increase in subject numbers beyond 8. The budget will be adjusted if the study design is modified and has a financial impact. 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.

El numero de pacientes para su sitio es 4. A los efectos de la planificación y gestión del estudio clínico, este presupuesto abarca un rango entre 4 y 8. Sin embargo, a medida que se acerca a su meta de 4 si desea continuar inscribiendo, debe ser proactivo y ponerse en contacto con la CRA para su aprobación para continuar hasta 8. Si desea seguir enrolando más allá de 8, una enmienda al presupuesto se emitirá al finalizar la autorización de cualquier posible incremento en la cantidad de sujetos más allá de 8. Se ajustará el presupuesto si el diseño del estudio es modificado y tiene un impacto financiero. El Patrocinador se reserva el derecho de aumentar o disminuir el número de pacientes en cualquier momento durante el período de enrolamiento sin renegociar con base en los costos listados que figuran en este presupuesto. Esta notificación se efectuará por escrito a través de una persona autorizada por el Patrocinador.

Per Patient Visit Cost: Costo de Visita por Paciente

Procedures / Procedimientos									
Procedure / Procedimiento	Qty	V1Ser	V2D1	V3D3	V4D6	V5D10	V6EOT	V7EFU	V8D28
Informed consent/ Consentimiento Informado	1	\$ 1,005.00							
Inclusion/Exclusion criteria/ Criterios de inclusión/exclusión	1	\$ 452.00							
Initial medical history only/ Solo la historia médica inicial	1	\$ 958.00							
Prior and Concomitant medications/ Medicaciones previas y concomitantes	8	\$ 284.00	\$ 284.00	\$ 284.00	\$ 284.00	\$ 284.00	\$ 284.00	\$ 284.00	\$ 284.00
Administration of IV Therapy (IMI/REL or PIP/TAZ); 1x every 6 hours daily/ La administración de terapia intravenosa (IMI / REL o PIP / TAZ); 1x cada 6 horas diaria	16		\$ 2,472.00	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00			
Administration of Empirical IV Unzolid Therapy/ La administración de la terapia empírica IV de linezolid	4		\$ 1,236.00	\$ 1,236.00					
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)/ Fisiología aguda y crónica de Evaluación de Salud II (APACHE II)	1	\$ 737.00							
Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)/ Puntuación Clínica de Infección Pulmonar (PIC)	1	\$ 266.00							
Initial physical examination only, vital signs, height, weight/ Unicamente examen físico inicial - los signos vitales, la altura, el peso	1		\$ 1,182.00						
Directed Physical examination: Includes a problem focused interval medical history, vital signs, height, weight/ Examen físico dirigido: incluye un historial médico centrado en problemas con intervalos, los signos vitales, la altura, el peso	6			\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00
AE, local infusion monitoring, review infection/ AE, monitoreo de infusión local, revisión de infección	8	\$ 262.00	\$ 262.00	\$ 262.00	\$ 262.00	\$ 262.00	\$ 262.00	\$ 262.00	\$ 262.00
Chest Xray/ Radiografía de pecho	3						\$ 781.00	\$ 781.00	\$ 781.00
Interpretation and Report; Chest Xray/ Interpretación y reporte; Radiografía de pecho	3						\$ 256.00	\$ 256.00	\$ 256.00
Phlebotomy specimen collection with lab handling and shipping; Complex - may include a pregnancy blood draw if needed/ Recolección de muestras de flebotomía con manipulación y envío al laboratorio; Complejo - puede incluir una extracción de sangre para test de embarazo si es necesario	7		\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 910.00
Blood for local laboratory assessment of creatinine - SoC/ Sangre para la evaluación de creatinina en laboratorio local - SoC	4		\$ 182.00	\$ 182.00	\$ 182.00	\$ 182.00			
Collection of urine/ Recolección de orina	2		\$ 84.00				\$ 84.00		
Lower Respiratory Tract Specimen for Gram stain, Culture and Susceptibility/ Muestras de Tracto respiratorio inferior para la tinción de Gram, cultivo y susceptibilidad	3		\$ 299.00				\$ 299.00	\$ 299.00	
Blood specimen for culture and susceptibility/ Muestras de sangre para cultivo y susceptibilidad	2		\$ 404.00						
Whole blood to obtain plasma for REL, IMI, and CIL assay/ Sangre completa para obtener plasma para REL, el IMI, y el ensayo CIL	8	\$ 404.00	\$ 404.00	\$ 404.00	\$ 404.00				
Shipping / handling of whole blood/ Envío/manipulación de la sangre completa	1	\$ 247.00							
Clinical Response Assessment/ Evaluación de la Respuesta Clínica	6		\$ 146.00	\$ 146.00	\$ 146.00	\$ 146.00	\$ 146.00	\$ 146.00	\$ 146.00
Microbiological Assessment (By-Pathogen)/ Evaluación microbiológica (por-organismo)	2						\$ 288.00	\$ 288.00	
Genomics consent/ DNA consent/ Consentimiento genómico/ Consentimiento de ADN	1	\$ 421.00							
Procedures Sub Total/ Sub Total de Procedimientos		\$ 5,946.00	\$ 7,719.00	\$ 6,549.00	\$ 5,413.00	\$ 5,009.00	\$ 4,073.00	\$ 3,989.00	\$ 3,402.00
Non Procedures / No procedimientos									
Non Procedure / No procedimiento	Qty	V1Ser	V2D1	V3D3	V4D6	V5D10	V6EOT	V7EFU	V8D28
Physician, Complex (e.g. Initial visit, final visit) - Per Visit/ Médico, complejo (por ejemplo, la visita inicial, visita final) - por visita	8	\$ 1,598.00	\$ 1,598.00	\$ 1,598.00	\$ 1,598.00	\$ 1,598.00	\$ 1,598.00	\$ 1,598.00	\$ 1,598.00
Study Coordinator, Complex (e.g. Initial visit, final visit) - Per Visit/ Coordinador del estudio, complejo (por ejemplo, la visita inicial, visita final) - por visita	8	\$ 958.00	\$ 958.00	\$ 958.00	\$ 958.00	\$ 958.00	\$ 958.00	\$ 958.00	\$ 958.00
Study Coordinator, Electronic Data Capture (EDC) - Per Hour/ Coordinador del estudio, captura electrónica de datos (EDC) - por hora	27	\$ 1,184.00	\$ 1,184.00	\$ 1,184.00	\$ 1,184.00	\$ 1,184.00	\$ 1,184.00	\$ 444.00	\$ 444.00
Pharmacy, Complex (e.g. Infusions) - Per Preparation (formerly Per Visit)/ dispensar drug/ Farmacia, (por ejemplo, infusiones) Complex - Per Preparación (anteriormente por visita); dispensar medicamentos	20		\$ 4,200.00	\$ 4,200.00	\$ 2,800.00	\$ 2,800.00			
Study Coordinator, Interactive Voice Response System (IVRS) - Per Hour/ Coordinador del estudio, el sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS) - por hora	2.5		\$ 300.00	\$ 150.00	\$ 150.00	\$ 150.00			
Nurse - Per Hour/ Enfermera- por hora	10	\$ 984.00	\$ 984.00	\$ 984.00	\$ 984.00	\$ 984.00			
Non Procedures Sub Total/ Sub Total de No Procedimientos		\$ 4,734.00	\$ 9,234.00	\$ 9,084.00	\$ 7,684.00	\$ 7,684.00	\$ 3,750.00	\$ 3,010.00	\$ 3,010.00
Sub Total/ Sub Total		\$ 9,780.00	\$ 16,953.00	\$ 15,733.00	\$ 13,097.00	\$ 12,693.00	\$ 7,823.00	\$ 6,999.00	\$ 6,412.00
Overhead/ Gastos Generales		\$ 1,956.00	\$ 3,390.60	\$ 3,146.60	\$ 2,619.40	\$ 2,538.60	\$ 1,564.60	\$ 1,399.80	\$ 1,282.40
Total/ Total		\$ 11,736.00	\$ 20,343.60	\$ 18,879.60	\$ 15,716.40	\$ 15,231.60	\$ 9,387.60	\$ 8,398.80	\$ 7,694.40

Total / Patient	8
Mex\$ 107,385.00	
Total Estimated number of Randomized Patients/ Número Total Estimado de Pacientes Aleatorizados	8
Total Per Patient Visit Cost based on Estimated Patients/ Costo total de Visita por paciente con base en los Pacientes Estimados	Mex\$ 859,104.00


 Georgina Castillo

22 ABR 2019

Alexandra Barajas Olivas, MD
 Exec. Clinical Research Director
 GCTO-Mexico

APL
 29 Abr. 2019
APL

SIN TEXTO

The Per Patient Visit Cost includes study-related costs for each patient as required in the Protocol, including procedure costs, site personnel fees (including electronic data entry), administrative fees during performance of the study (copying, shipping preparation, labels, etc.), lab draws, patient stipends (if elected), and indirect costs and overhead. All of the study related costs are included in the costs outlined above. The Per Patient Visit Costs section of the budget represents procedures required to be performed on every patient. The Site Costs are outlined below and include: Additional procedures which are required by the Protocol for specific events and approved by the Sponsor, procedures that are required by the Protocol for a sub-set of patients, and costs which may be incurred by the Site in support of initiating and supporting the study at the Site until completion of all patients and documentation.

El Costo por paciente por visita incluye los costos relacionados con el estudio de cada paciente según los requisitos del Protocolo, incluyendo los costos del procedimiento, gastos del personal del sitio (incluidos los honorarios de la captura de datos), gastos administrativos durante la ejecución del estudio (copias, preparación de envíos, etiquetas, etc), muestras de laboratorio, gastos de pacientes (si es elegido) y los costos indirectos y gastos generales. Todos los costos relacionados con el estudio se incluyen en los costos mencionados anteriormente. La sección de Visitas por Pacientes con base en el Costo del presupuesto comprende los procedimientos necesarios para llevar a cabo en cada pacientes. Los costos del sitio se describen a continuación e incluyen: Procedimientos adicionales que son requeridos por el Protocolo para eventos específicos y aprobados por el Patrocinador, los procedimientos que se requieren en el Protocolo para un subconjunto de pacientes, y los costos en que pueda incurrir por el sitio como apoyo de iniciar y apoyar el estudio en el sitio hasta la finalización de todos los pacientes y la documentación.

A Central Laboratory will be used for this study. No processing fees will be incurred by the Site other than lab collection fees already contained in the budget.

Un laboratorio central deberá ser utilizado para este estudio. No se deberá incurrir en gastos o cargos por recolección de laboratorio, estos ya están incluidos en el presupuesto

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.

Equipo que proviene del Patrocinador y que tenga un valor superior a US\$100 calculado por el Patrocinador al final del estudio, deberá ser regresado a el Patrocinador o comprados al valor de mercado, o a las instrucciones dadas por el Patrocinador

For randomized patients who do not complete the study, the Site will be paid according to the per visit schedule noted above for those completed visits documented by electronic data capture or other approved data input.

Para paciente aleatorizados que no completen el estudio, el centro sera pagado de acuerdo al calendario de visitas agendado anteriormente para aquellas visitas que haya completado y documentado por la captura de datos electrónica u otro sistema aprobado.

SITE COSTS *	COSTOS DE SITIO	TOTAL QUE NO EXCEDA / TOTAL TO EXCEED:	Mex\$ 1,830,201.64
---------------------	------------------------	---	---------------------------

* Site Costs will be paid upon receipt of an invoice with documentation from the third party, when applicable, or upon receipt of other acceptable documentation.
 *Costos de Sitio deberán ser pagados a la recepción de una factura con la documentación de los gastos, cuando aplique, o hasta recibir otra documentación aceptable.

Quantity	Per Occurrence	NOT TO EXCEED
Cantidad	Por ocurrencia	Que no Exceda
1	18,042.00	Mex\$ 18,042.00

Study Start-Up Fee/Site Set-Up Fee

Sponsor agrees to reimburse the site a Study Start-up Fee upon execution of the contract agreement.

Pago por Inicio de Estudio

El patrocinador se compromete a reembolsar al sitio un pago por inicio de estudio a la firma del convenio

120	429.00	Mex\$ 51,480.00
-----	--------	-----------------

Chart Review / Data Mining - Per Hour

2	15,260.29	Mex\$ 30,520.58
---	-----------	-----------------

Screen Failures

The Sponsor agrees to reimburse the site for screen failures at a rate of 2:3 in accordance with the number of randomized patients. For example, if the Screen Failure Ratio is 1:4, the site will be paid 1 screen failure for every 4 randomized patients. The site may be paid 2 screen failures when 8 patients are randomized. For each screen failure, your site will be paid 75% at V1. A screen failure is a patient who has entered the study with a signed consent form and was not randomized into the active treatment period due to failure to meet the inclusion/exclusion criteria as specified in the protocol. If the site has been given written permission by a member of the Sponsors Clinical Team to enroll more patients, screen failures will be paid accordingly. Refer to Budget Notes for specific details.

Fallas en el escrutinio

El patrocinador se compromete a reembolsar al sitio por las fallas de escrutinio en un porcentaje de 2:3 de acuerdo con el número de pacientes asignados aleatoriamente. Por ejemplo, si la relación de falla de escrutinio es de 1:4, al sitio se pagará 1 falla de escrutinio por cada 4 pacientes randomizados. Al sitio se le pueden pagar 2 fallas de escrutinio cuando 8 pacientes son randomizados. Para cada falla de escrutinio al sitio se le pagará 75% en V1. Una falla de escrutinio es un paciente que ha entrado en el estudio con un consentimiento firmado y no fue randomizado en el periodo de tratamiento activo debido a la imposibilidad de cumplir con los criterios de inclusión/exclusión como se especifica en el protocolo. Si al sitio se le ha dado permiso por escrito por un miembro del equipo Clínico del Patrocinador para incluir mas pacientes, las fallas de escrutinio serán pagadas en consecuencia. Referirse a los detalles específicos del Presupuesto

1	15,000.00	Mex\$ 20,000.00
---	-----------	-----------------

Contingency Allotment, Patient / Site*

Sponsor agrees to pay for unexpected costs for the patient upon prior approval by Sponsor and upon receipt of an invoice or acceptable documentation

Asignación de Contingencia (Paciente/Centro)*

El patrocinador se compromete a pagar una cantidad al sitio por situaciones inesperadas ó de contingencia previa a una aprobación del patrocinador y al recibir la factura y documentación adecuada.

8	918.00	Mex\$ 7,344.00
---	--------	----------------

Re-Informed Consent 2 per patient

Re-Consentimiento informado 2 por paciente

4	1,005.00	Mex\$ 4,020.00
---	----------	----------------

Informed Consent future (optional)

Consentimiento informado futuro (opcional)

1	7,352.94	Mex\$ 7,352.94
---	----------	----------------

Site Validation*

Sponsor agrees to reimburse the site validation fee upon receipt of the site validation form. The amount listed is the maximum amount. Actual reimbursement will be calculated upon receipt of the site validation form.

Validación de Sitio

El Patrocinador acuerda reembolsar la cuota de validación de sitio una vez recibido el formulario de validación sitio. La cantidad indicada es la máxima cantidad. Reembolso real se calculará una vez recibido el formulario de validación sitio.

Unscheduled Visits*

Sponsor agrees to reimburse the site for each unscheduled visit upon receipt of an invoice and appropriate documentation. Costs will be reviewed and approved through Sponsor.

8	2,930.00	Mex\$ 23,440.00
---	----------	-----------------

Visita No programada*

El patrocinador se compromete a reembolsar al sitio por las visitas no programadas al recibir la factura y la documentación adecuada, el costo será revisado y aprobado por el patrocinador

Georgina Castillo
 22 ABR 2019

[Handwritten signatures]

SIN TEXTO

Serious adverse events (SAE) per report*

Sponsor agrees to reimburse the site for providing documentation and reports related to Serious Adverse Events for patients at your site upon receipt of invoice. Costs will be reviewed and approved through Sponsor.

8	418.00	Mex\$ 3,344.00
---	--------	----------------

Reporte de Eventos Adversos (EA)

El patrocinador se compromete a reembolsar al sitio por proveer los reportes y documentación de los Eventos Adversos por pacientes en el sitio, después de recibir la factura. Los costos deberán ser revisados y aprobados a través del Patrocinador

Visits - Day 2*

Sponsor agrees to reimburse the site for each unscheduled visit upon receipt of an invoice and back up documentation. Costs will be reviewed and approved through Sponsor.

4	23,717.65	Mex\$ 94,870.00
---	-----------	-----------------

Visitas- Día 2*

El patrocinador se compromete a reembolsar al sitio por las visitas no programadas al recibir la factura y la documentación adecuada, el costo será revisado y aprobado por el patrocinador

Visits - Days 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14*

Sponsor agrees to reimburse the site for each unscheduled visit upon receipt of an invoice and back up documentation. Costs will be reviewed and approved through Sponsor.

36	19,058.82	Mex\$ 686,117.52
----	-----------	------------------

Visitas- Días 4,5,7,8,9,11,12,13,14

El patrocinador se compromete a reembolsar al sitio por las visitas no programadas al recibir la factura y la documentación adecuada, el costo será revisado y aprobado por el patrocinador

Pharmacy, Complex - Preparation / dispense Linezolid (2x/day 11 days * 4 patients)*

Farmacia Complejo - Preparación / administrar Linezolid (2x / día 11 días * 4 pacientes) *

88	778.00	Mex\$ 68,464.00
----	--------	-----------------

Administration of Empirical IV Linezolid Therapy (2x/day 11 days * 4 patients)*

La administración de la Terapia Empírica IV de Linezolid (2x / día 11 días * 4 pacientes) *

88	618.00	Mex\$ 54,384.00
----	--------	-----------------

Drug Supply/Purchase - IV Linezolid (2x/day 14 days * 4 patients)*

Sponsor agrees to pay the cost for local drug supply/purchase, upon receipt of an invoice detailing cost.

Suministro de medicamentos / Compra - IV de Linezolid (2x/ día de 14 días * 4 pacientes) *

El Patrocinador se compromete a pagar el costo por el suministro local de fármacos / compra, tras la recepción de un costo que detalla la factura.

112	3,000.00	Mex\$ 336,000.00
-----	----------	------------------

Chest Xray*

Radiografía de pecho*

4	1,000.00	Mex\$ 4,000.00
---	----------	----------------

Interpretation and Report; chest xray*

Interpretación y reporte; radiografía de pecho*

4	266.00	Mex\$ 1,064.00
---	--------	----------------

PaO2 and FIO2 measured via ABG; ventilated pts w/arterial lines: D1, D3, D6, D10, EOT, EFU, D28*

PaO2 v FIO2 medido a través de ABG; pts ventilados líneas w / arteriales: D1, D3, D6, D10, EOT, EFU, D28 *

25	609.00	Mex\$ 15,225.00
----	--------	-----------------

Oxygen saturation via pulse oximetry; D1, D3, D6, D10, EOT, EFU, D28*

La saturación de oxígeno mediante pulsioximetría

25	285.00	Mex\$ 7,125.00
----	--------	----------------

Blood draw, phlebotomy, pregnancy test*

Extracción de sangre, flebotomía, prueba de embarazo *

4	168.00	Mex\$ 672.00
---	--------	--------------

Urine pregnancy test; by visual color comparison methods*

Prueba de embarazo en orina; por métodos de comparación visual del color

4	212.00	Mex\$ 848.00
---	--------	--------------

Additional Lower Respiratory Tract Specimen for Gram stain, Culture and Susceptibility*

Muestra Adicional de Tracto Respiratorio Inferior para la tinción de Gram, cultivo y susceptibilidad *

8	299.00	Mex\$ 2,392.00
---	--------	----------------

Pharmacy Fee x month until July 2019

Cuota de farmacia x mes hasta Julio 2019

30	3,500.00	Mex\$ 105,000.00
----	----------	------------------

Daily Facility Charge Complex- Per day

Cargo diario de instalaciones - por día * (1 por paciente)

56	3,396.00	Mex\$ 190,176.00
----	----------	------------------

Office Supplies/Admin Supplies x month 20 months until May 2018

Suministros de Oficina/ Administración de suministros por mes: 20 meses hasta Mayo 2018

20	1,500.00	Mex\$ 30,000.00
----	----------	-----------------

Additional blood specimen for culture and susceptibility*

Muestra de sangre adicionales para la cultivo y susceptibilidad *

8	285.00	Mex\$ 2,280.00
---	--------	----------------

Patient Reimbursement, Expenses, Patient Travel - Per Visit*

Reembolso del paciente, gastos, viajes del paciente - por visita *

20	302.00	Mex\$ 6,040.00
----	--------	----------------

Office Supplies/Admin Supplies x month 20 months since June 2018

Suministros de Oficina/ Administración de suministros por mes: 30 meses desde Junio 2018

30	2,000.00	Mex\$ 60,000.00
----	----------	-----------------

Total Estimated Budget: Mex\$ 2,689,305.64


 22 ABR 2019











SIN TEXTO

Budget Notes: /Notas al presupuesto

PAYMENT SCHEDULE: Per patient visit costs shall be due and payable as follows:

Payments will be made in monthly 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.

PROGRAMA DE PAGO: costos por visita por paciente será entregado y pagable de la siguiente manera:

Los pagos se realizarán en cuotas mensuales en función de la cantidad de visitas completadas por paciente randomizado. Los datos de de las visita del paciente se obtienen en el local de acuerdo a la información proporcionada por el sistema de captura de datos electrónicos (EDC). El pago final será retenido de las cuotas mensuales hasta la finalización del estudio.

Study Start-Up Fee / Site Set-Up Fee (listed above in the Site Costs)/Pago por inicio de estudio/pago por inicio de sitio (listado abajo en los costos de sitio)

Mex\$ 18,042.00

Payment will be made upon agreement execution./ El Pago debe ser realizado a la ejecución del convenio.

Final Payment: a withheld amount of the Total Per Patient Visit Costs./ Pago final: una cantidad retenida del costo total de las visita del paciente.

Mex\$ 85,910.40

Final payment will be sent to Site upon receipt by Sponsor of all completed case report forms and transferred data, and study database lock./ El pago final será enviado al sitio tras la recepción por parte del Patrocinador de todos los reportes de caso de datos completados transferidos a la base de datos, y la base del estudio cerrada

Remittance for the applicable amount is generally issued by Sponsor within 60 days.

Remesas para el importe aplicable, son emitidas por el Patrocinador dentro de los 60 días

Invoice Submissions:

Please direct all invoices to the Sponsor Payment Coordinator assigned to this study.

Institution shall submit invoices to Sponsor within 90 days of work performed. Invoices submitted beyond 90 days may be subject to additional verification by Sponsor which may delay payment.

Las presentaciones de facturas:

Por favor, dirija todas las facturas al Coordinador de Pagos del Patrocinador asignado a este estudio.

La Institución presentará facturas al Patrocinador dentro de los 90 días de trabajo realizados. Las facturas presentadas más allá de 90 días se someterán a una verificación adicional por el Patrocinador lo que puede retrasar el pago

Sponsor Payment Coordinator/Coordinador de Pagos del Patrocinador

Name: Nombre	Dulce Hurtado Santiago
Phone # /Telefono #	52 55 54-81-9753
e-mail/ correo electrónico	dulce.hurtado@merck.com
Address/ Direccion	Av. San Jeronimo No. 369, Col. La Otra Banda, C.P. 01090 México, D.F.

Payee Details

Detalles de Pago

Payee Name : Nombre del Beneficiario	Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición "Salvador Zubiran"
Payee Address : Domicilio del Beneficiario	Vasco de Quiroga No. 15
	Sección XVI
	C.P. 14000
	Mexico
Attention / Atención	Dr. Alfredo Ponce de León/Nancy Sanchez

Alexandra Barajas Olivas, MD
Exec.Clinical Research Director
GCTO-Mexico

29. Abr. 2019

22 ABR 2019

SIN TEXTO

Records / ABC HCP Engagements (Child Workflows)
2019-00004043-0001 : Clinical Trials performed at Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran

Summary News Related Actions

Upload Document to Child... Cancel Child Workflow

HCP Due Diligence Review Approved Pending Final Approval Pending Director Approval

Activity Details 7/30/2014

Activity Name: Clinical trials performed at Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran

Franchise or Business Area of the Research Activities: MIL/CMO only

Workflow Created By: Castilla, Georgina

Type of Activity: Clinical Trial

Activity Start Date: 30-Jul-2014

Activity End Date: 30-Nov-2024

Expert/HCP role in activity: Reason for selection of HCP

Topic of Lecture(s):

Creation Date: 13-Feb-2019

Requestor Country: Mexico

Division: MIL

Objectives of Activity: Clinical Trial Research Agreements

Product / Therapeutic Area: Several

Additional Information: HCP Information: Kershenobich, David

Master Workflow: 7019-00004043

Benefits provided (expenses) for Kershenobich, David

Currency: MEXCO PESO

Hotel: 0.00

Travel (air, rail, ground, etc.): 0.00

Other: 0.00

Meals: 0.00

Honoraria provided for David Kershenobich

Currency: MEXCO PESO

Total proposed honoraria: 1.00

Honoraria Details

Currency: MEXCO PESO

Fiscal Year: 2014

Threshold Reached: No

Combined Threshold: 500,000.00

Honoraria Threshold: 499,000.00

Aggregate Spend Summary

Currency: MEXCO PESO

Fiscal Year: 2014

In Progress Total Planned Benefits: 109,070.00

In Progress Total Planned Honoraria: 209,937.60

Approved Benefits Total: 0.00

Approved Honoraria Total: 0.00

Details

Fiscal Year	Child Workflow Number	Type of Activity	Start Date	End Date	Travel (air, rail, ground, etc.)	Meals	Hotel	Registration Fees	Total Proposed Benefits	Total Proposed Honoraria	Approved Benefits Total	Approved Honoraria Total	Other (Comm Benefit Specific)	Status
2018	000025	Speaker	5/17/20	5/17/20	13,855.76	1,264.65	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	Approved
2017	000189	Lecturer	9/10/20	9/10/20	6,700.00	6,460.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	In Progress
2017	000847	Workshop	5/17/20	5/17/20	3,665.93	3,665.93	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	Approved
2015	000082	Global Therapeutic Experts Forum (GLEF)	5/17/20	5/17/20	89,372.16	4,468.61	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	In Progress

HCP Profile

Merck Unique ID: 3631722
 Western First Name: David
 Western Last Name: Kershenobich
 Primary Employer: HOSPITAL COMAS ALIAS QUINDIANO
 Employer Department:
 Employer Title:
 Local ID: 261348
 First Name: David
 Last Name: Kershenobich
 Employer Address Line 1:
 Employer Address Line 2:
 Employer Address Line 3:
 Employer City: CIUDAD DE MEXICO
 Employer State/Province:
 Employer Country: Mexico

HCP Due Diligence for David Kershenobich

Government Affiliation / Role of the Individual: All other affiliations higher than hospital/formulary
 HCP Due Diligence Effective Date: 18-OCT-2018
 DDQ document: DDQ document - Other - DDQ DAVID KERSHENOBICH STANLEIGH WIGGANDA 1276201-2, 13, 2019 3, 26 PM GMT+00:00
 Comments: HCP Due Diligence Expiration Date: 18-Oct-2019
 Organization Address Line 1:
 Organization Address Line 2:
 Organization Address Line 3:
 Organization Address Line 3:

Georgia Center - 2.13.2019 4:37 PM GMT+00:00 - Lourdes Estela Portillo

HCP Documentation - FCPA David Keshenokki - 2.1.2019 9:10 PM GMT+00:00 - Victor Hugo Pastor

HCP Documentation - FCPA Keshenokki - 12.22.2016 6:47 PM GMT+00:00 - Victor Hugo Pastor

Organization HCP is affiliated with as a government Official (if different than Primary Employer) Role of HCP with this Organization

Delegation Action

Delegator User

Deegee User

Comments

No items available

Approver(s) Action

Approval Stage	Approved By	Approval Date	Approval Decision	Comments	More Information
Additional Approval	Eskben, Alexandra	19-Feb-2019	Approval to Proceed	<ol style="list-style-type: none"> HCP is not receiving any direct payment of benefit This date difference is done due to his role of Director of the Institution (Center) where the ethical trial is going to be conducted. HCP will be signing the agreement on behalf the center. 	
MD/Approval	Hahner, Ter Christan	19-Feb-2019	Approval to Proceed		

Task Report

No results found

Uploaded Documentation

Event Documentation - Other - (019) DAWID FENIKSNIKOFF H-STAT HIC COURT Agenda 17Feb2019 - 2.13.2019 3:26 PM GMT+00:00 - Georgia Center
 Other Documentation - Casallo

APL

Records / ANC: HCP Engagement (Child Workflows)
 2018-00033220-
 0001 : MK-7655A-
 014-
 0300_Ponce_INCM
 NSZ

Summary News Related Actions
 DELEGATE CHILD WORKFLOW
 UPLOAD DOCUMENT TO CHILD-
 CANFER CHILD WORKFLOW

HCP Due Diligence Review
 More Information Required
 Approved
 Completed
 Cancelled
 Not Approved

Activity Details 4/14/2017
 Activity Name: MK-7655A-014-0300_Ponce_INCMNSZ
 Creation Date: 07-Nov-2018
 Requestor Country: Mexico
 Division: MRL
 Objectives of Activity: Clinical Trial Research Agreement
 Product/Therapeutic Area: rebastadon(t) (independent)
 Antibiotics/Antifungal
 Activity Country: All
 Additional Information: Ponce de Leon Garduno, Luis
 HCP Information: Ponce de Leon Garduno, Luis
 Master Workflow: 2018-00033220
 Currency: MEXCO PESO
 Meals: 0.00

Benefits provided (expenses) for PONCE DE LEON GARDUNO, LUIS ALFREDO
 currency MEXCO PESO
 Hotel: 0.00
 Travel (air, rail, ground, etc): 0.00
 other: 0.00

Honoraria provided for LUIS ALFREDO PONCE DE LEON GARDUNO
 currency MEXCO PESO
 Total proposed honoraria: 1.00
 Honoraria details:

Aggregate Spend Summary
 Currency: MEXCO PESO
 Fiscal Year: 2017
 Threshold Reached: No
 Combined Threshold: 847,515.00
 Honoraria Threshold: 847,515.00

Fiscal Year	Child Workflow Number	Type of Activity	Start Date	End Date	Travel (air, rail, ground, etc.)	Hotel	Meals	Registration Fees	Total Proposed Honoraria	Other (Comm Benefit)	Status
2018	2018-00023726-0001	Speaker / Lecturer	8/16/2018	8/16/2018	0.00	0.00	0.00	0.00	59,790.00	0.00	Approved
2018	2018-00014257-0001	Workshop Moderator / Chairperson	6/18/2018	6/18/2018	0.00	0.00	0.00	0.00	94,056.00	0.00	Approved
2018	2018-00007212-0004	Workshop Moderator / Chairperson	10/2/2018	10/2/2018	10,000.00	35,000.00	0.00	74,100.00	0.00	2,000.00	Approved
2018	2018-00000623-0004	Workshop Moderator / Chairperson	3/2/2018	3/2/2018	85,087.02	988.92	0.00	29,667.72	39,556.96	0.00	Approved
2017	2017-00007597-0006	Input / Advice provided to our company (single meeting)	12/5/2017	12/6/2017	160,477.50	1,103.35	0.00	0.00	72,351.05	0.00	Approved
2017	2017-00000000-0000	Speaker / Lecturer	8/10/2017	8/10/2017	0.00	0.00	0.00	0.00	36,970.00	0.00	Approved

[Handwritten signatures and initials]

SIN TEXTO