

CONVENIO MODIFICATORIO 1 AL CONVENIO CONCERTACION, NÚMERO INCMN/107/08/OT/70/16 DE FECHA 23 DE FEBRERO DE 2017 , EN ADELANTE “EL CONVENIO PRINCIPAL”, QUE CELEBRAN POR UNA PARTE, EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, REPRESENTADO POR EL DOCTOR DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, EN SU CARÁCTER DE DIRECTOR GENERAL, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ COMO “EL INSTITUTO” Y POR UNA SEGUNDA PARTE MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA S DE R.L. DE C.V ACTUANDO POR SU PROPIDO DERECHO A SOLICITUD DE MERCK SHARP & DOHME CORP., A QUIEN EN LO SUCESIVO SE LE DENOMINARÁ “EL PATROCINADOR”, REPRESENTADA EN ESTE ACTO POR LA DRA. ALEXANDRA GUADALUPE BARAJAS OLIVAS, EN SU CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL, Y COMO INVESTIGADOR RESPONSABLE, EN SU CARÁCTER DE “INVESTIGADOR PRINCIPAL” EL DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEON GARDUÑO, A QUIENES EN CONJUNTO SE LES DENOMINARÁ COMO “LAS PARTES”, SUJETÁNDOSE AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:

**ANTECEDENTES**

1. EL INSTITUTO formalizó EL CONVENIO PRINCIPAL con EL PATROCINADOR el 23 de Febrero de 2017 con el objeto de desarrollar dentro de las instalaciones de EL INSTITUTO el proyecto de investigación en materia de infección bacteriana, titulado “ 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

AMENDMENT 1 TO THE COOPERATION AGREEMENT NUMBER INCMN107/08/OT/70/16 DATED ON FEBRUARY 23, 2017 , “THE AGREEMENT” BY AND AMONG INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN, REPRESENTED BY DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, MD., AS GENERAL DIRECTOR HEREINAFTER CALLED “THE INSTITUTE” AND A SECOND PART MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S DE R.L. DE C.V ACTING FOR ITS PROPOSED RIGHT TO APPLICATION OF MERCK SHARP & DOHME CORP., TO WHICH SUCCESSIVE IT WILL BE NAMED “THE SPONSOR”, REPRESENTED IN THIS ACT BY DRA. ALEXANDRA GUADALUPE BARAJAS OLIVAS, IN THE CHARACTER OF LEGAL PRESENTATIVE AND AS RESPONSIBLE INVESTIGATOR, IN ITS CHARACTER OF “THE “PRINCIPAL INVESTIGATOR” LUIS ALFREDO PONCE DE LEON GARDUÑO, MD.; A JOINT WHO ARE REFERRED AS “THE PARTIES”,, SUBJECTING TO THE TENOR OF THE FOLLOWING DECLARATIONS AND ARTICLES:

**BACKGROUND**

1. THE INSTITUTE, formalized THE AGREEMENT with THE SPONSOR on February 23, 2017, in order to develop within the facilities of THE INSTITUTE the research project on bacterial infection, entitled “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

(MK-7655A) frente a Piperacilina/Tazobactam en participantes con neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada con el ventilador”, en adelante “EL PROTOCOLO”.

2. **EL CONVENIO PRINCIPAL** continua vigente, ya que **EL PROTOCOLO** de Investigación no ha concluido, tal y como se encuentra estipulado en el **EL CONVENIO PRINCIPAL** en la **CLÁUSULA CUARTA**.
3. En la Cláusula **VIGESIMA OCTAVA**, **LAS PARTES** acuerdan que para modificar el presente Convenio, deberá llevarse a cabo mediante Convenio Modificadorio por escrito y firmado por **LAS PARTES**, el cual iniciará su vigencia a partir de la fecha de la firma, sin este requisito no será válido ninguna modificación.

**DECLARACIONES**

**I. Declara EL INSTITUTO a través de su Director General que:**

**I.1.** Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal con personalidad jurídica y patrimonio propio, que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de

in Subjects with Hospital-Acquired Bacterial Pneumoia or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia.”, hereinafter “**THE PROTOCOL**”.

2. **THE AGREEMENT** is still in force, as the **THE PROTOCOL** has not been concluded, as stipulated in the **THE AGREEMENT** in **ARTICLE FOUR**.
3. In the **TWENTY-EIGHT** Article, **THE PARTIES** agree that in order to amend this Agreement, it shall be carried out by means of a Modifying Agreement in writing and signed by **THE PARTIES**, which shall be effective as of the date of signature. Without this requirement no modification will be valid.

**STATEMENTS**

**I. THE INSTITUTE states through its General Director:**

**I.1.** It is a Decentralized Public Organization of the Federal Public Administration, and its powers include to contribute to the operation and consolidation of the National Health System, as well as to provide external consultation and hospital care to the population that requires medical attention in the area of specialization and related, in facilities available for that purpose, with criteria for gratuity based on the socioeconomic conditions of the users, establishing recovery fees which do not retract them from its social function by providing professional medical services, hospital, laboratory and clinical studies and therefore, to carry out scientific research in the field of Health, in accordance with Articles 1 and 45 of the Organic

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", así como, lo que establece la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

**I.2.** Que tiene facultades para representar en este acto a **EL INSTITUTO** y suscribir la presente Enmienda, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19 fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, y acredita su personalidad conforme a la Protocolización de su Nombramiento, el cual consta en el Acta número ciento treinta y siete mil doscientos treinta y dos, otorgada ante la fe del Lic. Ignacio Soto Borja y Anda, Titular de la Notaría Pública No. 129 del Distrito Federal; facultades que a la fecha no le han sido revocadas, limitadas o modificadas en forma alguna.

**II. Declara EL PATROCINADOR a través de su Representante legal que:**

**II.1.** Que su representada es una sociedad constituida conforme a las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la Escritura Pública número 50,185, de fecha 19 de Agosto de 2004, otorgada ante la fe del Licenciado Ignacio Soto Sobreya 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.

**II. 2.** Que el objeto social de su representada es la compra, venta, adquisición, exportación y comercialización de todo tipo de productos

Law of the Federal Public Administration; 14 and 15 of the Federal Law of Public Enterprises; 1, 2, fraction III, IV, VII and IX; 6 fraction I and II; 7 fraction I; 9 fraction V; 37, 39 fraction IV and 41 of the Law of the National Institutes of Health and Articles 3 sections I, II and XIV and 34 fraction I of the Organic Statute of the National Institute of Medical Sciences and Nutrition "Salvador Zubirán", and the Guidelines for the Administration of Third Party Resources Intended to Finance Research Projects of the National Institutes of Health.

**I.2.** That it has the power to represent the INSTITUTE in this act and to subscribe to this Amendment, in accordance with the provisions of article 19, section I of the National Institutes of Health Act, and proves its personality in accordance with the Protocol of Appointment; which is recorded in the Act number one hundred and thirty-seven thousand two hundred and thirty-two, granted before the faith of Mr. Ignacio Soto Borja y Anda, Holder of the Notary Public No. 129 of the Federal District; Faculties that to date have not been revoked, limited or modified in any way.

**II.THE SPONSOR STATES THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE**

**II.1.** THE SPONSOR 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 Sobreya y Silva. Notary Public number 13, City of Mexico, whose first testimony was duly registered with the Public Registry of Commerce of Mexico City.

**II.2.** That the business purpose of it's represented is the purchase, sale, acquisition, export and merchandising of all kinds of chemical, medical, pharmaceutical, biological and

químicos, medicinales, farmacéuticos, biológicos y nutricionales, entre otros, el cual tiene constancia en la escritura indicada, descrita en el inciso anterior.

**II.3.** Que **EL CONVENIO PRINCIPAL** fue formalizado por la Dra. Yvonne Aboitiz Slim, en su calidad de representante legal, sin embargo, el presente **CONVENIO MODIFICATORIO** será formalizado por la C. Alexandra Guadalupe Barajas Olivas, en su carácter de apoderada general, quien acredita su personalidad con la Escritura Pública número 91,872 de fecha 04 de mayo de 2018, otorgada ante la fe del C. Lic. Mauricio Gálvez Muñoz, Notario Público Número 39 del Distrito Federal, hoy Ciudad de México, documento en el cual constan las facultades suficientes y necesarias para su formalización.

### **III. DECLARA EL INVESTIGADOR PRINCIPAL, POR SU PROPIO DERECHO.**

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

**III.2** Que **EL INVESTIGADOR** actualmente ejerce la profesión de Médico Cirujano, en la especialidad de Infectología de Adultos, 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. EL INVESTIGADOR** declara y garantiza que ninguna acción, demanda, reclamo, investigación o procedimiento legal o administrativo está pendiente o amenaza con respecto a la inhabilitación de **EL INVESTIGADOR** y la prohibición del ejercicio de su profesión. **EL INVESTIGADOR** acuerda informar inmediatamente y por escrito a **EL PATROCINADOR**, en caso de que exista o se prevea el comienzo de una acción, demanda, reclamo, investigación o procedimiento legal o administrativo que amenace o inicie la inhabilitación de **EL INVESTIGADOR** o la prohibición para ejercer su profesión.

nutritional products, among others, which is recorded in the specified script, described in the preceding paragraph.

**II.3.** That **THE MAIN AGREEMENT** was formalized by Dr. Yvonne Aboitiz Slim, as legal representative; however, this **MODIFICATORY AGREEMENT** will be formalized by **DRA. Alexandra Guadalupe Barajas Olivas**, in her capacity as general attorney, who proves her personality with Public Deed number 91,872 dated May 4, 2018, granted before the faith of C. Lic. Mauricio Gálvez Muñoz, Public Notary Number 39 of the Federal District, today Mexico City, document in which sufficient and necessary faculties are recorded for its formalization.

### **III. "THE RESEARCHER" STATES, IN ITS OWN RIGHT.**

**III.1.** That **THE RESEARCHER** is a natural person with knowledge, abilities and skills to hold this **AGREEMENT**.

**III.2.** That **THE RESEARCHER** currently practices the profession of Surgeon Doctor, in the specialty of Adult Infectology, and has the necessary knowledge to carry out the Project or Research **PROTOCOL**, under the terms as outlined below.

**III.3. THE RESEARCHER** represents and warrants that no action, suit, claim investigation or legal or administrative proceeding is pending or threatened relating to **THE RESEARCHER's** debarment and the prohibition to exercise it's profession and **THE RESEARCHER** agrees to immediately inform **THE SPONSOR** in writing if any such action, suit, claim, investigation or legal or administrative proceeding is threatened or commenced for **THE RESEARCHER's** debarment or prohibition to exercise it's profession.

**IV. DECLARAN LAS PARTES.**

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

Expuesto lo anterior, "LAS PARTES" se reconocen la personalidad con que comparecen a la celebración del presente Convenio Modificatorio, sujetándose a las siguientes:

**CLAUSULAS**

**PRIMERA OBJETO DE LAS PARTES.** Las partes convienen en sustituir en su totalidad el Anexo C por el Anexo C.2

**SEGUNDA.** Salvo el contenido expreso en este documento, continúan rigiendo para **LAS PARTES**, todas y cada una de las condiciones originales establecidas en **EL CONVENIO PRINCIPAL** y sus anexos.

**TERCERA.** Ambas partes reconocen que el presente convenio modificatorio, no constituye novación de las obligaciones contenidas en el convenio y que no existe dolo, error ni violencia o algún vacío del consentimiento en la solución del presente instrumento, por lo que están de acuerdo en todas y cada una de sus declaraciones y cláusulas que lo integran.

El presente convenio modificatorio se firma por triplicado en la Ciudad de México a los 7 días del mes de August de 2018.

**IV. "THE PARTIES" STATE**

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

Exposed the above, "THE PARTIES" recognize the personality with which they appear at the celebration of this Modifying Agreement, subject to the following:

**CLAUSES**

**FIRST OBJECT OF THE PARTIES.** Parties agree to substitute the Exhibit C by Exhibit C.2|

**SECOND.** Except as expressly provided in this document, each and every one of the original conditions established in **THE AGREEMENT** and Exhibits shall continue to apply to both **PARTIES**.

**THIRD.** Both parties acknowledge that this modifying agreement does not constitute a novation of the obligations contained in the agreement and that there is no fraud, error or violence or any void of consent in the solution of this instrument, so they agree on each and every one of its declarations and clauses that integrate it.

This Amendment is signed in triplicate in Mexico City on August 7<sup>th</sup>, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEON  
GARDUÑO

BY/POR: \_\_\_\_\_

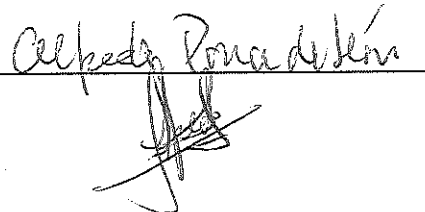


NAME/NOMBRE: DR. DAVID KERSHENOBICH  
STALNIKOWITZ

TITLE/CARGO: GENERAL DIRECTOR /  
DIRECTOR GENERAL

DATE/FECHA: 30-agosto-2018

BY/POR: Alfredo Ponce de León



TITLE/CARGO: PRINCIPAL INVESTIGATOR /  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

DATE/FECHA: 17/AUG/2018

MERCK SHARP & DOHME  
COMERCIALIZADORA S DE R.L. DE C.V.

BY/POR: \_\_\_\_\_



NAME/NOMBRE: DRA. ALEXANDRA  
GUADALUPE BARAJAS OLIVAS

TITLE/CARGO: LEGAL REPRESENTATIVE /  
REPRESENTANTE LEGAL

DATE/FECHA: 10. Aug. 2018



20-jul-18

PID:321669 SiteNo:300

MSD Study Site Budget  
MK-7655A-014-00

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



15 MAY 2018

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 periodo 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

Code/ Código	Procedures/ Procedimientos	Qty	OH	V1SCR	V2D1	V3D3	V4D6	V5D10	V6EOT	V7EUFU	V8D28
INCON	Informed consent/ Consentimiento Informado	1	✓	\$ 1,605.00							
INEX	Inclusion/Exclusion Criteria/ Criterios de inclusión/exclusión	1	✓	\$ 452.00							
99206	Initial medical history only/ Solo la historia médica inicial	1	✓	\$ 968.00							
CONND	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
96366	Administration of IV therapy (Taz/REL or PIP/TAZ); 1x every 6 hours daily/ La administración de terapia intravenosa (IM/ REL o PIP/ TAZ); 1x cada 6 horas diaria	16	✓	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00	\$ 2,472.00
96366	Administration of Empiric IV Unesqueal therapy/ La administración de la terapia empírica IV de linezolid	4	✓	\$ 1,236.00	\$ 1,236.00	\$ 1,236.00	\$ 1,236.00	\$ 1,236.00	\$ 1,236.00	\$ 1,236.00	\$ 1,236.00
S0057	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)/ Fisiología aguda y crónica de Evaluación de Salud II (APACHE II)	1	✓	\$ 737.00							
S0024	Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)/ Puntuación Clínica de Infección Pulmonar (IPC)	1	✓	\$ 266.00							
99207	Initial physical examination only; vital signs, height, weight/ Únicamente examen físico inicial, los signos vitales, la altura, el peso	1	✓	\$ 1,182.00							
99231	Directed physical examination: includes a problem focused internal medical history, vital signs, height, weight/ Examen físico dirigido: incluye un historial médico centrado en problema con intervalos, los signos vitales, la altura, el peso	6	✓	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00	\$ 753.00
ADEV7	AE, local infusion monitoring, review Infectory 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
71020	Chest Xray/ Radiografía de pecho	3	✓								
RL020	Interpretation and Report; Chest Xray/ Interpretación y reporte. Radiografía de pecho	3	✓								

Code	Non Procedures/ No procedimiento	Qty	OH	VISCT	VZD1	V3D3	V4D6	V5D10	V6EOT	V7EFU	V8D28
T0702	Phlebotomy specimen collection with lab handling and shipping. Complex - may include a pregnancy blood draw if needed/ Recolección de muestras de hematomía con manipulación y envío al laboratorio. Complejo - puede incluir una extracción de sangre para test de embarazo si es necesario	7	✓								
82565	Blood for local laboratory assessment of creatinine - SOC/ Sangre para la evaluación de creatinina en laboratorio local - SOC	4	✓								
99010	Collection of urine/ Recolección de orina	2	✓								
87040	Cover respiratory tract specimen for Gram stain, Culture and Susceptibility/ Inuestras de Tracto respiratorio inferior para la tinción de Gram, cultivo y susceptibilidad	3	✓								
80299	Blood specimen for culture and susceptibility/ Inuestras de sangre para cultivo y susceptibilidad	2	✓								
80299	Whole blood to obtain plasma for REI, IMI, and CL assay/ Sangre completa para obtener plasma para REI, el IMI, y el ensayo CL	8	✓								
99001	Shipping/ handling of whole blood/ Envío/manipulación de la sangre completa	1	✓								
90018	Clinical Response Assessment/ Evaluación de la Respuesta Clínica	6	✓								
87186	Microbiological Assessment (by-pathogen)/ Evaluación microbiológica (por-patógeno)	2	✓								
GINCON	Genomics consent/ DNA consent/ Consentimiento de ADN	1	✓								
Procedures Sub Total/ Sub Total de Procedimiento											
Non Procedures/ No procedimiento											
Physician, Complex (e.g. initial visit, final visit) - Per Visit/ Médico, complejo (por ejemplo, la visita inicial, visita final) - por visita											
Study Coordinator, Complex (e.g. initial visit, final visit) - Per Visit/ Coordinador del estudio, complejo (por ejemplo, la visita inicial, visita final) - por visita											
Study Coordinator, Electronic Data Capture (EDC) - Per Hour/ Coordinador del estudio, captura electrónica de datos (EDC) - por hora											
Pharmacy, Complex (e.g. infusion) - Per Preparation (formerly Per Visit); dispense drug/ Farmacia, (por ejemplo, infusiones) Complejo - Por Preparación (anteriormente por visita); dispensar medicamentos											
Study Coordinator, Interactive Voice Response System (IVRS) - Per Hour/ Coordinador del estudio, el sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS) - por hora											
Nurse - Per Hour/ Enfermera - por hora											
Non Procedures Sub Total/ Sub Total de No Procedimiento											
Sub Total/ Sub Total											
Overhead/ Gastos Generales											
Total/ Total											

Code	Non Procedures/ No procedimiento	Qty	OH	VISCT	VZD1	V3D3	V4D6	V5D10	V6EOT	V7EFU	V8D28
NP026	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
NP022	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	✓	968.00	968.00				968.00	968.00	968.00
NP012	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	444.00
NP015	Pharmacy, Complex (e.g. infusion) - Per Preparation (formerly Per Visit); dispense drug/ Farmacia, (por ejemplo, infusiones) Complejo - Por Preparación (anteriormente por visita); dispensar medicamentos	20	✓		4,200.00	4,200.00	2,800.00	2,800.00			
NP017	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			
NP002	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 Procedimiento											
Sub Total/ Sub Total											
Overhead/ Gastos Generales											
Total/ Total											

Total Estimated number of Randomized Patients/ Número Total Estimado de Pacientes Aleatorizados: **MAY 2018**

Total / Patient	4
Mex\$ 107,388.00	



Mex\$ 429,652.00

Total Per Patient Visit Cost based on Estimated Patients/ Costo total de Visita por paciente con base en los Pacientes Estimados

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 paciente. 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.

Patient Reimbursement for travel is included in the cost of each clinic visit in the amount of \$ \_\_\_\_\_. (NOTE: list visits here)

Reembolso a Pacientes por viaje esta incluido en el costo de cada visita por la cantidad de \$ \_\_\_\_\_. (Nota: listar visitas aquí)

Patient Reimbursement, Stipend is included in the cost of specified visits in the amount of \$ \_\_\_\_\_. (NOTE: list visits here)

Reembolso a Pacientes por gastos esta incluido en el costo de cada visita por la cantidad de \$ \_\_\_\_\_. (Nota: listar visitas aquí)

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 USD\$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 completan 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 NOT TO EXCEED: Mex\$ 1,781,791.64

\* 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

Chart Review / Data Mining - Per Hour

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

APL

[Signature]

[Signature]



15 MAY 2018

La revisión de tablas, y extracción de datos- Por Hora\*

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.

2	15,266.29	Mex\$ 30,520.58
---	-----------	-----------------

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 más pacientes, las fallas de escrutinio serán pagadas en consecuencia. Referirse a los detalles específicos del Presupuesto

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

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

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.

Re-informed Consent 2 per patient

Re Consentimiento Informado 2 por paciente

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

Informed Consent Future (optional)

Consentimiento Informado futuro (opcional)

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

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.

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

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

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

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.

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\$ 94,870.60
---	-----------	-----------------

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



15 MAY 2018

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

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.

Visitas - Dias 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

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

Pharmacy, Complex - Preparation / dispensa Linezolid (2x/day 11 days \* 4 patients)\*  
Farmacia, Complejo - Preparación / administrar Linezolid (2x / día 11 días \* 4 pacientes)\*

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

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)\*

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

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.

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

Chest Xray\*

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

Radiografía de pecho\*

Interpretation and Report, chest xray\*  
Interpretación y reporte: radiografía de pecho\*

10	609.00	Mex\$ 6,090.00
----	--------	----------------

PaO2 and FIO2 measured via ABG; ventilated pts w/arterial lines: D1, D3, D6, D10, EOT, EFU, D28\*  
PaO2 y FIO2 medido a través de ABG; pts ventilados líneas w / arteriales: D1, D3, D6, D10, EOT, EFU, D28\*

10	285.00	Mex\$ 2,850.00
----	--------	----------------

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

La saturación de oxígeno mediante pulsioximetría

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

Blood draw, phlebotomy, pregnancy test\*

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

Extracción de sangre, flebotomía, prueba de embarazo\*

Urine pregnancy test, by visual color comparison methods\*

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

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

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\*

20	3,500.00	Mex\$ 70,000.00
----	----------	-----------------

Pharmacy Fee x month 20 months

Cuota de farmacia x mes; 20 meses

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

Daily Facility Charge Complex- Per day

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

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

Suministros de Oficial/ Administración de suministros por mes; 20 meses hasta Mayo 2018

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

Additional blood specimen for culture and susceptibility\*

Muestra de sangre adicionales para la cultivo y susceptibilidad\*



15 MAY 2018

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

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

Total Estimated Budget: Mex\$ 2,211,343.64

Patient Reimbursement, Expenses, Patient Travel - Per Visit\*  
Reembolso del paciente, gastos, viajes del paciente - por visita \*

Office Supplies/Admin Supplies x month 20 months since June 2018  
Suministros de Oficina/Administración de suministros por mes, 30 meses desde Junio 2018

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 visitas 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 visitas del paciente.

Mex\$ 42,955.20 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

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

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

*[Signature]*  
 16 May 18



15 MAY 2018

Sponsor Payment Coordinator	
Name: Nombre	Carolina Lira Pérez
Phone # / Telefono #	54819600 ext. 9473
e-mail / correo electrónico	Carolina_lira@merck.com
Address / Dirección	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. 16
	Sección XVI
	C.P. 14000
	State of License (US only):
	Mexico
	Dr. Alfredo Ponce de León/Nancy Sanchez

*[Signature]*

*[Signature]*