

FIRST AMENDMENT AGREEMENT TO COOPERATIVE AGREEMENT TO CONDUCT A PROJECT OR SCIENTIFIC RESEARCH PROTOCOL NUMBER INCMN/107/8/PI/070/2020 ("THE MAIN AGREEMENT") DATED DECEMBER 23, 2020, WHICH IS ENTERED INTO BY THE PARTY OF THE FIRST PART THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN [SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES AND NUTRITION], HEREINAFTER "THE INSTITUTE", REPRESENTED IN THESE PROCEEDINGS BY ITS GENERAL DIRECTOR, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, WHO IS ASSISTED BY DR. GERARDO GAMBA AYALA, RESEARCH DIRECTOR; BY THE PARTY OF THE SECOND PART, 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 CORP. HEREINAFTER "THE SPONSOR", REPRESENTED BY LIC. LOURDES ESTELA PORTILLO CAMARGO ACTING AS LEGAL REPRESENTATIVE, AND WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO, M.D., IN HIS/HER ROLE AS PRINCIPAL INVESTIGATOR HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR", IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING STATEMENTS, DEFINITIONS, AND CLAUSES:

PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONVENIO DE CONCERTACION NÚMERO INCMN/107/8/PI/070/2020 ("EL CONVENIO PRINCIPAL") DE FECHA 23 DE DICIEMBRE DE 2020, QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO EN ESTE ACTO, POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA SEGUNDA PARTE LA EMPRESA MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. ACTUANDO EN SU PROPIO NOMBRE Y DERECHO A SOLICITUD DE MERCK SHARP & DOHME CORP. EN ADELANTE "EL PATROCINADOR", REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR LA LIC. LOURDES ESTELA PORTILLO CAMARGO EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR EL DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADOR PRINCIPAL, EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, DEFINICIONES Y CLÁUSULAS:

BACKGROUND

1. On December 23th, 2020, "THE PARTIES" celebrated the agreement INCMN/107/8/PI/070/2020, according to which "THE INSTITUTE" and "THE INVESTIGATOR" commit themselves to carry out "THE PROTOCOL" of Infectology, number MK-4482-002 titled "A Phase 2/3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of MK-4482 in Non-Hospitalized Adults with COVID-19", through the resources provided by "THE SPONSOR" for the conduct of the Protocol.

ANTECEDENTES

1. El día 23 de Diciembre de 2020, "LAS PARTES" celebraron el convenio INCMN/107/8/PI/070/2020, conforme al cual "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" se comprometen a llevar a cabo "EL PROTOCOLO" de investigación en materia de Infectología, número MK-4482-002 denominado "Estudio clínico de fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de MK-4482 en adultos no hospitalizados con COVID-19", mediante los recursos que le proporcione "EL PATROCINADOR" para el desarrollo de dicho protocolo.



2. According to the Fourth Clause of the "MAIN AGREEMENT", its validity was agreed for 5 years (five years) until year 2025 as of its signature.

2. De acuerdo a la cláusula Cuarta de "EL CONVENIO PRINCIPAL", su vigencia se pactó por 5 años (cinco años) siendo vigente hasta el año 2025 a partir de la fecha de su firma.

STATEMENTS

DECLARACIONES

I. THE INSTITUTE STATES THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:

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

I.1. That to the date in which it is acted, the authority which it signed "THE MAIN AGREEMENT" and will sign this amendment agreement, are the same and have not been revoked or modified.

I.1 Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL" y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.

I.2. That it ratifies each and every declaration of "THE MAIN AGREEMENT".

I.2 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".

II. "THE SPONSOR" STATES THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE:

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

II.1 That to the date on which it is acted, the authority which it signed "THE MAIN AGREEMENT" and will sign this amendment agreement, are the same and have not been revoked or modified.

II.1 Que a la fecha en que se actúa, las facultades con las que suscribió "EL CONVENIO PRINCIPAL" y suscribirá el presente convenio modificatorio, son las mismas y no le han sido revocadas ni modificadas.

II.2 That it ratifies each and every declaration of "THE MAIN AGREEMENT".

II.2 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".

III. "THE INVESTIGATOR", ON HIS/HER OWN BEHALF, STATES:

III. DECLARA "EL INVESTIGADOR" POR SU PROPIO DERECHO LO SIGUIENTE:

III.1 That it ratifies each and every declaration of "THE MAIN AGREEMENT"

III.1 Que ratifica todas y cada una de sus declaraciones de "EL CONVENIO PRINCIPAL".

IV. "THE PARTIES" STATE:

IV. DECLARAN "LAS PARTES":

IV.1 That with the exception of what is indicated in this amendment agreement, it is known and ratified Declarations and Clauses of the "THE MAIN AGREEMENT" are expressly known and ratified.

IV.1 Que con excepción de lo señalado en el presente convenio modificatorio, se conocen y ratifican expresamente lo acordado en los capítulos de "Declaraciones" y "Cláusulas" que conforman "EL CONVENIO PRINCIPAL".



IV.2 This agreement is signed based on the Clause number three of **"THE MAIN AGREEMENT"**, in this clause **"THE PARTIES"** stipulated that **"THE SPONSOR"** will give **"THE INSTITUTE"** the resources to conduct **"THE PROTOCOL"**, according to the amounts and deadlines established in the use of resources stipulated in **Annex C**, which is an integral part of **"THE MAIN AGREEMENT"**.

IV.2 El presente convenio se suscribe con fundamento en la Cláusula Tercera de **"EL CONVENIO PRINCIPAL"**, en ésta cláusula **"LAS PARTES"** estipularon que **"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 de **"EL CONVENIO PRINCIPAL"**.

CLAUSES

CLÁUSULAS

ONE. MODIFICATION OF ANNEX C.- "THE PARTIES" agree to amend the content of **Annex C** of **"THE MAIN AGREEMENT"**, which is modified as follows:

PRIMERA. MODIFICACIÓN DEL ANEXO C.- "LAS PARTES" contratantes convienen en enmendar el contenido del **Anexo C** de **"EL CONVENIO PRINCIPAL"**, el cual se modifica de la siguiente manera:

- Added cost to Day 1 of Review of inclusion/exclusion criteria
- Added/increased lab tech time on Days 1, EOT, D10 and D29
- Added 10 telephone calls to the visits along with some additional study coordinator time at Days 10, 15 and 29
- Added/increased 20 hours of Chart Review

- Se adiciona costo de revisión de criterios de inclusión/exclusión en el día 1
- Se adiciona/incrementa tiempo de técnico de laboratorio en Días 1, EOT, D10 y D29
- Se adicionan 10 llamadas telefónicas en las visitas con algunas de tiempo de coordinador en días 10, 15 y 29
- Adiciona/incrementan 20 horas de Pre-identificación de pacientes

TWO.- The Budget is amended in accordance with the new budget terms set forth in **ANNEX C** which is attached to this amendment agreement and will form an integral part of **"THE MAIN AGREEMENT"** from the execution of this amendment and replaces the previously agreed amounts in **ANNEX C**.

SEGUNDA.- El Presupuesto se modifica de acuerdo con las nuevas condiciones del presupuesto consignadas en el **Anexo C**, el cual se adjunta al presente Convenio Modificadorio 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**.

THREE. 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"**.

TERCERA. VIGENCIA.- La presente enmienda surtirá efectos o iniciará 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"**.

FOUR. It is understood and agreed that except for what is expressly contained in this document, all other original provisions established in **"THE MAIN AGREEMENT"** and its annexes shall remain in full

CUARTA. Queda entendido y convenido que salvo lo contenido expresamente en este documento, continúan rigiendo para **"LAS PARTES"**, todas las demás disposiciones originales establecidas en **"EL**

Handwritten signatures in black and blue ink are present on the right side of the page. A large blue circular stamp is located at the bottom right, containing the text "VALIDADO" and "DEPARTAMENTO DE LEGISLACION Y REGISTRO" around a central emblem.

force and effect for "THE PARTIES" and are not hereby modified.

FIVE. "THE PARTIES" acknowledge that this amendment agreement to "THE MAIN AGREEMENT", does not constitute novation of the obligations contained in the Agreement and that there is no intentional misconduct, error or violence or any void of consent in the solution of this instrument, therefore they agree on each and every one of its background, statements and clauses that comprise it.

SIX. In the event that any of the obligations of this amended agreement cannot be executed or is invalidated by any court, the execution and validity of the remaining obligations will not be affected.

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, this amending agreement forms an integral part of "THE MAIN AGREEMENT", they sign and ratify it in triplicate in Mexico City.

CONVENIO PRINCIPAL" y sus anexos que no fueron objeto de modificación por el presente.

QUINTA. "LAS PARTES" reconocen que el presente modificatorio a "EL CONVENIO PRINCIPAL", no constituye novación de las obligaciones contenidas en el Convenio y que no existe dolo, error ni violencia o algún vicio del consentimiento en la solución del presente instrumento, por lo que están de acuerdo en todos y cada una de sus antecedentes, declaraciones y cláusulas que lo integran.

SEXTA. En el caso de que alguna de las obligaciones de este convenio modificatorio no pueda ser ejecutada o sea invalidada por cualquier tribunal de jurisdicción competente, la ejecución y validez de las obligaciones restantes no se verá afectada.

EN FE DE LO CUAL, leído el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto sobre su alcance y contenido, el presente convenio modificatorio forma parte integrante de "EL CONVENIO PRINCIPAL", lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México.

[The following space intentionally left blank.]

[El siguiente espacio se deja deliberadamente en blanco]










[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

<p>POR "EL PATROCINADOR"/ BY "THE SPONSOR"</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  </div> <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p>LOURDES ESTELA PORTILLO CAMARGO REPRESENTANTE LEGAL/LEGAL REPRESENTATIVE Fecha/Date: <u>7-Abril-2021</u></p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  </div> <p>30 March 2021</p>	<p>POR "EL INSTITUTO"/ BY "THE INSTITUTE"</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  </div> <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p>DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ. DIRECTOR GENERAL/ GENERAL DIRECTOR Fecha/Date: <u>15 April 2021</u></p> <p style="text-align: center;">ASISTIDO POR/ASSISTED BY</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  </div> <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p>DR. GERARDO GAMBA AYALA DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN/RESEARCH DIRECTOR Fecha/Date: <u>6-Apr-2021</u></p> <p style="text-align: center;">POR "EL INVESTIGADOR"</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  </div> <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p>DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO RESPONSABLE DEL PROYECTO/ INVESTIGATOR PROJECT RESPONSIBLE Fecha/Date: <u>7/ABR/2021</u></p>
--	---

REVISIÓN JURÍDICA	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO
<div style="margin: 0 auto; width: 80%;">  </div> <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p>LCDA. LIZET OREA MERCADO JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA</p>	<div style="margin: 0 auto; width: 80%;">  </div> <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> <p>L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN</p>

g

APC

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE LA EMPRESA 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.

