

AMENDMENT #3
(Budget Amendment)

(For Use in Spanish Speaking Countries)

This is an Amendment (“THE AMENDMENT”) to the Cooperation Agreement number **INCMN/107/8/PI/34/15** to carry out Projects or Protocols for Scientific Research in the Field of Health (“THE MAIN AGREEMENT”) dated June 23rd, 2015; is constituted as an amendment to the Protocol **MSD-021-INF-1589-15-18-2** named “A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subject” 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 BRENDA ELOISA CRABTREE RAMÍREZ, M.D., researcher in Sciences part of the Infectious Diseases Department of “**THE INSTITUTE**” hereinafter called “**THE RESEARCHER**”, who together will be called “**THE PARTIES**”.

BACKGROUND

On June 23rd, 2015, “**THE PARTIES**” celebrated the agreement INCMN/107/8/PI/34/15, according to which “**THE INSTITUTE**” and “**THE INVESTIGATOR**” commit themselves to carry out “**THE PROTOCOL**” of HIV-1 in adults and adolescents, which aims to contribute to the advancement of scientific 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 indefinitely as of its signature.

On November 29th, 2018, “**THE PARTIES**” celebrated the Amendment #2 to “**THE MAIN AGREEMENT**”, whose purpose was to modify the Attachment C - Budget for MK-1439A-021-0804; “**A**

ENMIENDA # 3
(Enmienda al Presupuesto)

(Para uso en los Países de lengua Hispana)

Esta es una enmienda (“**LA ENMIENDA**”) al Convenio de Concertación número **INCMN/107/8/PI/34/15** para llevar a cabo Proyectos o Protocolos de Investigación Científica en el Campo de Salud (“**EL CONVENIO PRINCIPAL**”) de fecha 23 de junio de 2015; se constituye como una enmienda al proyecto **MSD-021-INF-1589-15-18-2** denominado “**Un Estudio Clínico de Fase III, Multicéntrico, en Doble Ciego, Randomizado, Controlado con Comparador Activo para Evaluar la Seguridad y Eficacia de MK-1439A Administrado Una Vez al Día Frente a ATRIPLA™ Administrado Una Vez al Día en Participantes Infectados por VIH-1 sin Contacto Previo con Tratamientos**” en adelante “**EL PROTOCOLO**”, 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 DRA. BRENDA ELOISA CRABTREE RAMÍREZ, investigadora en Ciencias, adscrita al Departamento de Infectología de “**EL INSTITUTO**” en adelante “**EL INVESTIGADOR**”, a quienes en conjunto se les denominará “**LAS PARTES**”..

ANTECEDENTES

El día 23 de junio de 2015, “**LAS PARTES**” celebraron el convenio INCMN/107/8/PI/34/15, conforme al cual “**EL INSTITUTO**” y “**EL INVESTIGADOR**” se comprometen a llevar a cabo “**EL PROTOCOLO**” de investigación en materia de VIH-1 en adultos y adolescentes, que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y 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 indefinida a partir de su firma.

Con fecha 29 de Noviembre de 2018, “**LAS PARTES**” celebraron la Enmienda 2 a “**EL CONVENIO PRINCIPAL**”, cuyo objeto fue modificar el Anexo C – Uso de los Recursos (o presupuesto) del Convenio de

Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subject ("THE PROTOCOL").

Concertación para la realización del estudio MK-1439A-021-0804; "Un Estudio Clínico de Fase III, Multicéntrico, en Doble Ciego, Randomizado, Controlado con Comparador Activo para Evaluar la Seguridad y Eficacia de MK-1439A Administrado Una Vez al Día Frente a ATRIPLA™ Administrado Una Vez al Día en Participantes Infectados por VIH-1 sin Contacto Previo con Tratamientos" ("EL PROTOCOLO").

STATEMENTS

DECLARACIONES

I. THE INSTITUTE states through its General Director:

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

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.

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

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.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 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

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. "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 agree the following:

CLAUSES

FIRST. SUBJECT MATTER.- "THE PARTIES" agree that "THE AGREEMENT" for Protocol MK-1439A-021-0804: "A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subject" ("THE PROTOCOL") is hereby amended again as follows:

- Addition of visits to Extension Study

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.

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 February 28th, 2019.

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 legalmente vinculados, las partes acuerdan las siguientes:

CLAÚSULAS

PRIMERA. OBJETO.- "LAS PARTES" contratantes convienen en que el Convenio de Concertación para la realización del estudio, MK-1439A-021-0804; "Un Estudio Clínico de Fase III, Multicéntrico, en Doble Ciego, Randomizado, Controlado con Comparador Activo para Evaluar la Seguridad y Eficacia de MK-1439A Administrado Una Vez al Día Frente a ATRIPLA™ Administrado Una Vez al Día en Participantes Infectados por VIH-1 sin Contacto Previo con Tratamientos" ("EL PROTOCOLO") se modifica de nueva cuenta por la presente Enmienda de la siguiente manera:

- Adición de visitas en el estudio de Extensión

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.

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 28 de Febrero del 2019.



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

BY _____

NAME Dr. David Kershenobich Stalnicowitz

TITLE Director General.

DATE 6-3-2019

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

FIRMA _____

NOMBRE Dr. David Kershenobich Stalnicowitz

TÍTULO Director General.

FECHA 6-3-2019

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

BY _____

NAME Alexandra Guadalupe Barajas Olivas, M.D.

TITLE Legal Representative

DATE 19 Feb 2019

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

FIRMA _____

NOMBRE Dra. Alexandra Guadalupe Barajas Olivas

TÍTULO Representante Legal

FECHA 19 Feb 2019

THE RESEARCHER

BY _____

NAME Brenda Eloisa Crabtree Ramírez, M.D.

DATE Feb 21, 2019

EL INVESTIGADOR

FIRMA _____

NOMBRE Dr. Brenda Eloisa Crabtree Ramírez

FECHA Feb 21, 2019.

Instituto Nal de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Crabtree MK-1439A-021-0804 Amend3
Budget Amendment Template (English-Spanish) 1-22-13



12 February 2019