

AMENDMENT #4
(Budget Amendment)

(For Use in Spanish Speaking Countries)

This is an Amendment ("THE AMENDMENT") to the Cooperation Agreement number INCMN/107/8/PI/36/15 to carry out Projects or Protocols for Scientific Research in the Field of Health ("THE MAIN AGREEMENT") dated June 10th, 2015; is constituted as an amendment to the Protocol MSD-024-INF-1585-15-18-2 named "A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)" hereafter "THE PROTOCOL" by and among INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", hereinafter called "THE INSTITUTE" represented by its General Director, DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, who is assisted by DR. GERARDO GAMBA AYALA, Director de Investigación, the second party MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V., represented by MIRIAM MICHELLE ARGÜELLES GONZÁLEZ, Clinical Research Director and Legal Representative, under request of Merck Sharp & Dohme LLC, 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 10th, 2015, "THE PARTIES" celebrated the agreement INCMN/107/8/PI/36/15, 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.

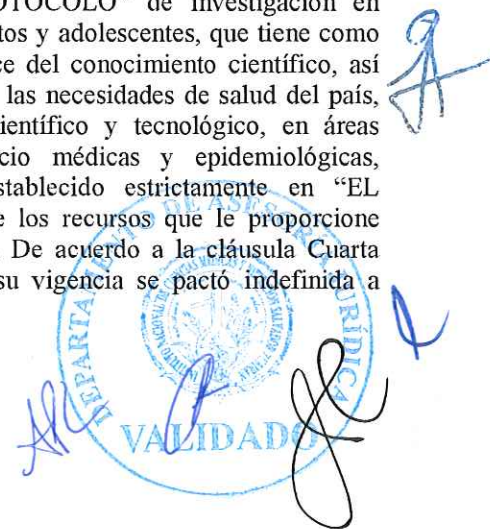
ENMIENDA # 4
(Enmienda al Presupuesto)

(Para uso en los Países de lengua Hispana)

Esta es una enmienda ("LA ENMIENDA") al Convenio de Concertación número INCMN/107/8/PI/36/15 para llevar a cabo Proyectos o Protocolos de Investigación Científica en el Campo de Salud ("EL CONVENIO PRINCIPAL") de fecha 10 de junio de 2015; se constituye como una enmienda al proyecto MSD-024-INF-1585-15-18-2 denominado "Un Estudio Multicéntrico, de Etiqueta Abierta, Randomizado, de Fase III para Evaluar un Cambio a MK-1439A en Participantes Infectados por VIH-1 con Supresión Viroológica que reciben un Régimen de un Inhibidor de la Proteasa Reforzado con Ritonavir y Dos Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (NRTI)" en adelante "EL PROTOCOLO", celebrado por una parte por el "INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", en adelante "EL INSTITUTO", representado por su Director General el DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, quien es asistido por el DR. GERARDO GAMBA AYALA, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN y por una segunda parte MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V. actuando en su nombre la C. MIRIAM MICHELLE ARGÜELLES GONZÁLEZ, Directora de Investigación Clínica y Representante Legal a solicitud de Merck Sharp & Dohme LLC, 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 10 de junio de 2015, "LAS PARTES" celebraron el convenio INCMN/107/8/PI/36/15, 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.



No. de Convenio: CM4-INCMN/107/8/PI/36/15

On February 15th, 2016, June 27, 2016 and November 6th, 2018, "THE PARTIES" celebrated the Amendment #1, #2 and #3 respectively to "THE MAIN AGREEMENT", whose purpose was to modify the Attachment C - Budget for MK-1439A-024-0804; " A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)" ("THE PROTOCOL").

Con fecha 15 de Febrero de 2016, 27 de Junio del 2016 Y 6 de Noviembre de 2018, "LAS PARTES" celebraron la Enmienda 1, 2 y 3 respectivamente 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-1439A-024-0804; "Un Estudio Multicéntrico, de Etiqueta Abierta, Randomizado, de Fase III para Evaluar un Cambio a MK-1439A en Participantes Infectados por VIH-1 con Supresión Viroológica que reciben un Régimen de un Inhibidor de la Proteasa Reforzado con Ritonavir y Dos Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (NRTI)" ("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 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

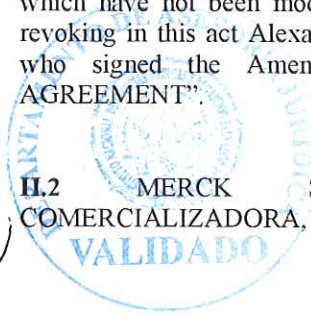
II. "EL PATROCINADOR" POR CONDUCTO DE SU APODERADA LEGAL DECLARA:

II.1 That Miriam Michelle Argüelles González 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-five thousand seven hundred eighty tree, dated June 22nd, 2021, 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 Alexandra Guadalupe Barajas Olivas, who signed the Amendment #3 to "THE MAIN AGREEMENT".

II.1 Que la C. Miriam Michelle Argüelles González, 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 95782 noventa y cinco mil setecientos ochenta y dos, de fecha 22 de Junio de 2021, 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. Alexandra Guadalupe Barajas Olivas, quién suscribió la Enmienda 3 a "EL CONVENIO PRINCIPAL".

II.2 MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V. with address

II.2 Que MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V. tiene su



No. de Convenio: CM4-INCMN/107/8/PI/36/15

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

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-024-0804: "A Phase III Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate a Switch to MK-1439A in HIV-1-Infected Subjects Virologically Suppressed on a Regimen of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) " ("THE PROTOCOL") is hereby amended again as follows:

- Increase Patient Reimbursement, Expenses, Patient Travel - Per Visit, includes Unscheduled Visits from Mex\$250 to Mex\$750
- Increase of Office Supplies payment fee (months) from 24 to 61
- Increase Contingency Allotment, Site/Patient from Mex\$15,000 to Mex\$100,000

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**".

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-024-0804; "Un Estudio Multicéntrico, de Etiqueta Abierta, Randomizado, de Fase III para Evaluar un Cambio a MK-1439A en Participantes Infectados por VIH-1 con Supresión Viroológica que reciben un Régimen de un Inhibidor de la Proteasa Reforzado con Ritonavir y Dos Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (NRTI)" ("EL PROTOCOLO") se modifica de nueva cuenta por la presente Enmienda de la siguiente manera:

- Reembolso o ayuda a pacientes por visita aumenta de Mex\$250 a Mex\$750
- Se aumentan meses del rubro de papelería de 24 a 61
- Se aumenta cantidad en el rubro de contingencia de Mex\$15,000 a Mex\$100,000

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**".



No. de Convenio: CM4-INCMN/107/8/PI/36/15

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


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

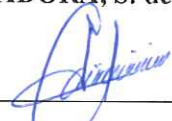
IN WITNESS WHEREOF, having read this agreement and being aware of it, the "PARTIES" involved in this act, and also aware of its scope and content, they sign and ratify it in three counterparts in Mexico City on May 13th, 2022.

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 triplicado en la Ciudad de México a 13 de Mayo del 2022.

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 MIRIAM MICHELLE ARGÜELLES GONZÁLEZ

NOMBRE MIRIAM MICHELLE ARGÜELLES GONZÁLEZ

TITLE Legal Representative

TÍTULO Representante Legal

DATE 19 May 22

FECHA 19 May 22

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

BY 

FIRMA 

NAME DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ, MD

NOMBRE Dr. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ

TITLE General Director

TÍTULO Director General


DATE 11/06/2022

FECHA 11/06/2022

ATTENDS

ASISTE

BY 

FIRMA 

NAME DR. GERARDO GAMBA AYALA

NOMBRE DR. GERARDO GAMBA AYALA

TITLE RESEARCH DIRECTOR

TÍTULO DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

DATE 27-5-22

FECHA 27-5-22





No. de Convenio: CM4-INCMN/107/8/PI/36/15

BY _____

NAME: DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

TITLE: HEAD OF THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES

DATE: 26/5/2022

FIRMA _____

NOMBRE: LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

TÍTULO: JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA.

FECHA: 26/5/2022

BY _____

NAME BRENDA ELOISA CRABTREE RAMÍREZ, M.D.

TITLE PRINCIPAL INVESTIGATOR

DATE 26/5/2022

FIRMA _____

NOMBRE DRA. BRENDA ELOISA CRABTREE RAMÍREZ

TÍTULO: INVESTIGADORA PRINCIPAL

FECHA 26/5/2022

LEGAL REVIEW

BY _____

NAME: LCDA. LIZET OREA MERCADO

TITLE: HEAD OF THE LEGAL DEPARTMENT

DATE: 2-junio-2022

REVISIÓN JURÍDICA

FIRMA: _____

NOMBRE: LCDA. LIZET OREA MERCADO

TÍTULO: JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA

FECHA: 2-junio-2022

VO BO. ADMINISTRATIVE/FINANCIAL

VO BO. ADMINISTRATIVO/FINANCIERO

SIGNATURE:

NAME: L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA

DIRECTOR OF ADMINISTRATION

DATE: 2/06/22

FIRMA:

NOMBRE: L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA

DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN

DATE: 2/06/22



Confidential

No. de Convenio: CM4-INCMN/107/8/PI/36/15

THE SIGNATURES CONTAIN HEREIN APPLY TO THE FOURTH AMENDMENT TO THE AGREEMENT INCMN/107/8/PI/34/15 TO CARRY OUT A PROJECT OR PROTOCOL OF SCIENTIFIC RESEARCH IN THE FIELD OF HEALTH AGREED UPON BETWEEN MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. R.L. DE C.V. AND INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN A LA CUARTA ENMIENDA AL CONVENIO INCMN/107/8/PI/34/15 PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE, MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. de R.L. de C.V. Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.



12 May 2022

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Crabtree MK-1439A-024-0804 Amend 4.doc
Budget Amendment Template (English-Spanish) 1-22-13



[Handwritten signatures and initials in blue ink]