

THIS IS AN AMENDMENT ("THE AMENDMENT") TO THE COOPERATION AGREEMENT NUMBER INCMN/308/8/PI/72/2024, ("THE MAIN AGREEMENT") dated October 24th, 2024 by and among THE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN [SALVADOR ZUBIRAN NATIONAL MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION INSTITUTE] HEREINAFTER "THE INSTITUTE," REPRESENTED IN THIS DOCUMENT BY ITS GENERAL DIRECTOR, DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO, WHO IS ASSISTED BY DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR OF RESEARCH; THE SECOND PARTY, 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 LLC HEREINAFTER "THE SPONSOR," REPRESENTED BY MIRIAM MICHELLE ARGUÉLLLES GONZÁLEZ ACTING AS LEGAL REPRESENTATIVE AND WITH THE INTERVENTION OF A THIRD PARTY, REPRESENTED BY, DR. CLEMENTE BARRÓN MAGDALENO, PRINCIPAL INVESTIGATOR, HEREINAFTER "THE INVESTIGATOR", COLLECTIVELY REFERRED TO AS "THE PARTIES" PURSUANT TO THE FOLLOWING BACKGROUND, STATEMENTS, AND CLAUSES.

BACKGROUND

1.- On October 24th, 2024, "THE PARTIES" celebrated "THE MAIN AGREEMENT" INCMN/308/8/PI/72/2024, according to which "THE PARTIES" commit themselves to carry out the protocol MK-5475-013-0704 "A Phase 2a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-5475 in Adults With Pulmonary Hypertension Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease" hereafter "THE PROTOCOL".

STATEMENTS

I. "THE PARTIES" STATE:

1.1 With the exception of what is indicated in this Amendment what is agreed in "THE MAIN AGREEMENT" shall remain in full force and effect.

ESTE ES UN CONVENIO MODIFICATORIO ("CONVENIO MODIFICATORIO") AL CONVENIO DE CONCERTACIÓN CON NÚMERO INCMN/308/8/PI/72/2024, ("EL CONVENIO PRINCIPAL"), con fecha del 24 de octubre de 2024 celebrado 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. JOSE SIFUENTES OSORNIO, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN; POR UNA SEGUNDA PARTE: MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V. ACTUANDO EN SU PROPIO NOMBRE Y DERECHO A SOLICITUD DE MERCK SHARP & DOHME LLC EN ADELANTE "EL PATROCINADOR", REPRESENTADO POR LA QUIM. MIRIAM MICHELLE ARGUÉLLLES GONZÁLEZ EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL Y CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA DR. CLEMENTE BARRÓN MAGDALENO, INVESTIGADORA PRINCIPAL, EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", A QUIENES EN CONJUNTO SE LES DENOMINARÁ "LAS PARTES", MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:

ANTECEDENTES

1.- El día 24 de octubre de 2024, LAS PARTES celebraron "EL CONVENIO PRINCIPAL", INCMN/308/8/PI/72/2024, conforme al cual, "LAS PARTES" se comprometen a llevar a cabo el protocolo MK-5475-013-0704 "Estudio clínico de fase 2a aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de MK-5475 en adultos con hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica" en adelante "EL PROTOCOLO".

DECLARACIONES.

I. LAS PARTES DECLARAN:

1.1 Con excepción de lo señalado en el presente Convenio Modificadorio, se conocen y ratifican expresamente lo acordado en "EL CONVENIO



I.2 That this **"THE AMENDMENT"** is signed based on the Clause Thirty-Six of **"THE MAIN AGREEMENT."**

I.3 That the parties wish to modify the terms of **Annex C** of the **"THE MAIN AGREEMENT"** as stipulated in this **"THE AMENDMENT."**

NOW AND WHEREOF, considering the important consideration included herein and with the intention of being legally bound, the parties agree as follows:

CLAUSES

"THE PARTIES" agree that **"THE MAIN AGREEMENT"** for the conduct of study **MK-5475-013-0704 "A Phase 2a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-5475 in Adults With Pulmonary Hypertension Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease"** (**"THE PROTOCOL"**) is hereby amended as follows:

FIRST. - The Budget is modified in accordance with the new budget terms set forth below and in Annex C, which is attached to this **"THE AMENDMENT"** and will form an integral part of **"THE MAIN AGREEMENT"** from the signing of this **"THE AMENDMENT"** and replaces Annex C in its entirety:

- Extend the duration of the Extension Period from 18 months to 42 months.
- PT/INR was removed from OLSV for local labs.
- Urinalysis was removed after Visit 9.

SECOND. **"THE PARTIES"** specifically agree that, except as provided in this **"THE AMENDMENT,"** the terms of **"THE MAIN AGREEMENT"** and its annexes shall not be modified nor altered in any way, and therefore, all other provisions of **THE "THE MAIN AGREEMENT"** shall remain in full force and legal effect.

PRINCIPAL" las cuales se mantendrán en plena vigencia y efecto.

I.2 Que el presente **"CONVENIO MODIFICATORIO"** se suscribe con fundamento en la cláusula treinta y seis de **EL CONVENIO PRINCIPAL**.

I.3 Que las partes desean modificar los términos del **Anexo C** del **"CONVENIO PRINCIPAL"** según los estipulado en este **"CONVENIO MODIFICATORIO."**

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

"LAS PARTES" contratantes convienen en que **EL CONVENIO PRINCIPAL** para la realización del estudio, **MK-5475-013-0704 "Estudio clínico de fase 2a aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de MK-5475 en adultos con hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica"** (**"EL PROTOCOLO"**) se modifica por la presente Enmienda de la siguiente manera:

PRIMERA. - El Presupuesto se modifica de acuerdo con los términos del nuevo presupuesto que figura a se establecen a continuación y a consignadas en el **Anexo C**, el cual se adjunta al presente **"CONVENIO MODIFICATORIO,"** y formará parte integrante de **"EL CONVENIO PRINCIPAL"** a partir de la firma de este **"CONVENIO MODIFICATORIO"** se sustituye el **Anexo C** en su totalidad:

- Se extiende la duración del período de extensión de 18 meses a 42 meses.
- PT/INR fue eliminado de OLSV para los laboratorios locales.
- El análisis de orina se eliminó después de la Visita 9.

SEGUNDA. **"LAS PARTES"** convienen expresamente que, salvo lo previsto en este **"CONVENIO MODIFICATORIO,"** los términos de **"EL CONVENIO PRINCIPAL"** y sus anexos no se modificarán ni alterarán de ninguna manera, por lo que todas las demás disposiciones de **"EL CONVENIO PRINCIPAL"** subsisten en pleno vigor y efecto legal.



THIRD. The term of **"THE MAIN AGREEMENT"** and this **"THE AMENDMENT"** shall be four years from the date of signature in **"THE MAIN AGREEMENT,"** and may be extended in the future by mutual agreement between **"THE PARTIES"** by means of an Amendment Agreement.

FOURTH. "THE PARTIES" state that in the execution of this **"THE AMENDMENT"** there is no mistake, fraud, injury, duress, bad faith or any other flaws or defects in consent that could render it partially or wholly invalid or void.

FIFTH. In the event that any of the obligations under this **"THE AMENDMENT"** cannot be enforced or are rendered invalid by any court of competent jurisdiction, the enforceability and validity of the remaining terms and conditions shall not be affected.

SIXTH. JURISDICTION AND COMPETENCE. For the interpretation and enforcement of this **"THE AMENDMENT,"** as well as for any matters not expressly provided for herein, the parties submit to the jurisdiction and competent courts of Mexico City, expressly waiving any other jurisdiction that may correspond to them by reason of their present or future domiciles or the location of their assets.

[This space intentionally left blank.]

TERCERA. La vigencia del **"CONVENIO PRINCIPAL"** y de este **"CONVENIO MODIFICATORIO"** será de cuatro años a partir de la fecha de firma en **"CONVENIO PRINCIPAL"** y podrá ser ampliada de común acuerdo entre **"LAS PARTES"** mediante Convenio Modificadorio **"EL CONVENIO PRINCIPAL"**.

CUARTA. "LAS PARTES" manifiestan que en la celebración de este **"CONVENIO MODIFICATORIO"** no media error, dolo, lesión, violencia, mala fe, ni vicio alguno del consentimiento que pudiera invalidarlo o nulificarlo parcial o totalmente.

QUINTA. 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 los términos y condiciones restantes no se verán afectadas.

SEXTA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA. Para la interpretación y cumplimiento del presente **"CONVENIO MODIFICATORIO"**, así como para todo aquello que no esté estipulado en el mismo, las partes se someten a la jurisdicción de los Tribunales Competentes en la Ciudad de México, renunciando expresamente al fuero que pudiera corresponderles en razón de sus domicilios presentes, futuros o el de la ubicación de sus bienes.

[Este espacio se dejó en blanco intencionalmente.]



IN WITNESS WHEREOF, having read this **"THE AMENDMENT"** and being aware of it, the **"THE PARTIES"** involved in this act, and also aware of its scope and content, they sign and ratify it in three original copies in Mexico City on November 19, 2025.

EN FE DE LO CUAL, leído el presente **"CONVENIO MODIFICATORIO"** 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 19 de noviembre de 2025.

POR EL PATROCINADOR / BY THE SPONSOR

C. MIRIAM MICHELLE ARGÜELLES GONZÁLEZ
REPRESENTANTE LEGAL / LEGAL
REPRESENTATIVE

POR EL INSTITUTO / BY THE INSTITUTE

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO
DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

ASISTE / ASSISTED BY

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN / DIRECTOR OF
RESEARCH

DR. GERARDO PAYRÓ RAMÍREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA
/HEAD OF CARDIOLOGY DEPARTMENT

DR. CLEMENTE BARRÓN MAGDALENO
INVESTIGADOR PRINCIPAL / PRINCIPAL
INVESTIGATOR



REVISIÓN JURÍDICA
LEGAL REVIEW
LCDa. MARIA FELIX JIMÉNEZ MONTERO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA
JURÍDICA / HEAD OF THE LEGAL DEPARTMENT

THE SIGNATURES CONTAINED HEREIN CORRESPOND TO THE AMENDMENT TO THE MAIN AGREEMENT CMI-INCMN/308/8/PI/72/2024, A PROJECT OR PROTOCOL IN THE FIELD OF HEALTH, ENTERED INTO BY MERCK SHARP & DOHME COMERCIALIZADORA, S. DE R.L. DE C.V., THE SALVADOR ZUBIRÁN NATIONAL INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AND NUTRITION AND DR. CLEMENTE BARRÓN MAGDALENO/LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO CONVENIO DE CONCERTACION CMI-INCMN/308/8/PI/72/2024, 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., POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN Y DR. CLEMENTE BARRÓN MAGDALENO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Barrón MK-5475-013-0704 Amend v3

