

**AMENDMENT 01  
TO INVESTIGATOR CLINICAL TRIAL  
AGREEMENT**

This Amendment 01 to the Clinical Trial Agreement ("Amendment 01") made the 29<sup>th</sup> day of October, 2016 by and between **PPD Investigator Services, LLC** ("PPD") with its principal place of business at 929 North Front Street, Wilmington NC 28401-3331 on behalf of **ViiV Healthcare UK Limited**, located at 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS United Kingdom, with VAT Number GB 100.128.388 ("Sponsor"), **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**, located at Avenida Vasco de Quiroga #15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, Postal Code 14080, in Mexico City, ("Institution") and **Francisco Belaunzarán Zamudio**, with his offices located at Avenida Vasco de Quiroga #15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, Postal Code 14080, in Mexico City ("Principal Investigator"), shall be an amendment to that certain Clinical Trial Agreement between Sponsor, Institution and Principal Investigator dated 8 June, 2015 ("Agreement") for the Study "**A Multi-arm, Phase 3, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068/GSK3684934 in Heavily Treatment Experienced Subjects Infected with Multi-drug Resistant HIV-1**" ("Study").

WITNESSETH

**WHEREAS**, the parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein; and

**NOW, THEREFORE**, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the parties agree as follows:

1. Due to the fact that the Study HIV portfolio and Study Drug have been sold from Bristol-Myers Squibb International Corporation to ViiV Healthcare UK Limited, and based on the Amended Protocol version 03, dated 17 August 2016, the Fully Executed Investigator Clinical Trial Agreement will have to be amended to implement the following changes:

**ENMIENDA 01 AL  
ACUERDO DE ENSAYO CLÍNICO DE  
INVESTIGADOR**

Esta Enmienda 1 al Acuerdo de Ensayo Clínico ("Enmienda 1") se realiza este 29 de octubre de 2016 por y entre **PPD Investigator Services, LLC** ("PPD") con domicilio en 929 North Front Street, Wilmington NC 28401-3331 en representación de **ViiV Healthcare UK Limited**, ubicado en 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS United Kingdom, con número de identificación tributaria GB 100.128.388 ("Patrocinador"), **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**, ubicado en Avenida Vasco de Quiroga #15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, Postal Code 14080, in Mexico City, ("Institución") y **Francisco Belaunzarán Zamudio**, cuyas oficinas se encuentran en Avenida Vasco de Quiroga #15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México, ("Investigador Principal"), deberá ser una enmienda al Acuerdo de Ensayo clínico entre el Patrocinador, la Institución y el Investigador Principal, de fecha 8 de junio de 2015 ("Acuerdo") para el estudio "**Estudio clínico de Fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de brazos múltiples, para investigar la eficacia y seguridad de BMS-663068/GSK3684934 en sujetos infectados con VIH-1 que han sido fuertemente tratados y con resistencia a múltiples fármacos**" ("Estudio").

DECLARACIONES

**CONSIDERANDO QUE**, las partes desean modificar los términos del Acuerdo según lo establecido en el presente documento; y

**POR TANTO**, para la valiosa consideración contenida en este documento, y con la intención de obligarse legalmente, las partes acuerdan lo siguiente:

1. Debido a que el portafolio de VIH y los fármacos del estudio han sido vendidos de Bristol-Myers Squibb International Corporation a ViiV Healthcare UK Limited, y con base en el Protocolo Enmendado versión 03, de fecha 17 de agosto de 2016, el Acuerdo de Ensayo Clínico de Investigador firmado tendrá que ser enmendado para implementar los siguientes cambios:



1.1. The Study Number has been amended from AI438-047 to **AI438047/205888**.

1.2. The Study Protocol Title has been amended from "A Multi-Arm Phase 3 Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068 in Heavily Treatment Experienced (THE) Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Subjects Infected with Multi-drug Resistant (MDR) HIV-1"

to

**"A Multi-arm, Phase 3, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068/GSK3684934 in Heavily Treatment Experienced Subjects Infected with Multi-drug Resistant HIV-1"**.

1.3. The Exhibit A "Financial Arrangements" has been amended in order to implement the following changes:

- Every 12 Weeks: paid at same rate as Week 36 (includes Telephone Visit)
- Every 48 Weeks: paid at same rate as Week 48 (includes Telephone Visit)

COHORT - Randomized Subjects	
Visit Name	Amount (MXP)
Screening	9,718.00
Day 1	8,125.00
Day 8	11,762.00
Week 4	7,125.00
Week 8	6,184.00
Week 12	8,318.00
Week 16	6,184.00
Week 24 (incl. week 20 telephone visit)	9,024.00
Week 36 (incl. week 30 telephone visit)	6,890.00
Week 48/ET/EOT (incl. of Week 42 Telephone visit)	9,024.00
Every 12 Weeks	6,890.00
Every 48 Weeks	9,024.00
<b>Total Cost Per Completed Patient</b>	<b>\$ 98,268.00</b>

COHORT - Non-Randomized Subjects	
Visit Name	Amount (MXP)
Screening	9,718.00
Day 1	8,125.00
Week 4	7,125.00
Week 8	6,184.00
Week 12	8,318.00
Week 16	6,184.00
Week 24 (incl. week 20 telephone visit)	9,024.00
Week 36 (incl. week 30 telephone visit)	6,890.00
Week 48/ET/EOT (incl. of Week 42 Telephone visit)	9,024.00
Every 12 Weeks	6,890.00
Every 48 Weeks	9,024.00
<b>Total Cost Per Completed Patient</b>	<b>86,506.00</b>

1.1. El número del estudio ha sido enmendado de AI438-047 a **AI438047/205888**.

1.2. El Título del Protocolo del Estudio ha sido enmendado de "Estudio clínico de Fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de brazos múltiples, para investigar la eficacia y seguridad de BMS-663068 en sujetos infectados con VIH-1 que han sido fuertemente tratados y con resistencia a múltiples fármacos"

a

**"Estudio clínico de Fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de brazos múltiples, para investigar la eficacia y seguridad de BMS-663068/GSK3684934 en sujetos infectados con VIH-1 que han sido fuertemente tratados y con resistencia a múltiples fármacos"**

1.3. El Anexo A "Acuerdos Financieros" se ha enmendado para implementar los siguientes cambios:

- Cada 12 semanas: pagada al mismo costo que la Semana 36 (incluye visita telefónica)
- Cada 48 semanas: pagada al mismo costo que la Semana 48 (incluye visita telefónica)

COHORTE - Sujetos Randomizados	
Nombre de la Visita	Cantidad (MXP)
Selección	9,718.00
Día 1	8,125.00
Día 8	11,762.00
Semana 4	7,125.00
Semana 8	6,184.00
Semana 12	8,318.00
Semana 16	6,184.00
Semana 24 (incl. visita telefónica - semana 20)	9,024.00
Semana 36 (incl. visita telefónica - semana 30)	6,890.00
Semana 48/ET/EOT (incl. visita telefónica - semana 42)	9,024.00
<b>Cada 12 Semanas</b>	<b>6,890.00</b>
<b>Cada 48 semanas</b>	<b>9,024.00</b>
<b>Costo total por paciente completado</b>	<b>\$ 98,268.00</b>

COHORTE - Sujetos No Randomizados	
Nombre de la Visita	Cantidad (MXP)
Selección	9,718.00
Día 1	8,125.00
Semana 4	7,125.00
Semana 8	6,184.00
Semana 12	8,318.00
Semana 16	6,184.00
Semana 24 (incl. visita telefónica - semana 20)	9,024.00
Semana 36 (incl. visita telefónica - semana 30)	6,890.00
Semana 48/ET/EOT (incl. visita telefónica - semana 42)	9,024.00
<b>Cada 12 Semanas</b>	<b>6,890.00</b>
<b>Cada 48 Semanas</b>	<b>9,024.00</b>
<b>Costo total por paciente completado</b>	<b>86,506.00</b>

*Handwritten signature/initials*



<p>• "Unscheduled Safety Visits" wording has been amended and has been replaced by "Unscheduled Safety Visits /Dispensing Visits" as follows:</p> <p style="text-align: center;">Unscheduled Safety Visits/Dispensing Visits</p> <p>Unscheduled safety visits arising as a result of Subjects participation in the Study will be paid at a maximum rate of \$971.00 per subject, per visit.</p> <p>Payments for unscheduled safety visits described above will be made upon Sponsor's or its designee's receipt of invoice.</p> <p>The above fee will apply for each unscheduled visit that may occur in between regular scheduled visits, and will include but not limited to subject assessment (for AE) or additional lab tests that may not be re-tested.</p> <p>1.4. Patient Travel Reimbursement: Patient travel costs not to exceed \$250.00 MXP per randomized patient per Protocol defined scheduled visit will be paid to Institution for patient reimbursement upon receipt of invoice and supporting documentation. Any patient travel cost reimbursement exceeding this amount must have received prior written approval from Sponsor or PPD in order to be eligible for payment.</p> <p>Dispensing visits shall be paid at the same rate as unscheduled safety visits.</p> <p>1.5. Optimised background therapy (OBT) will be provided by site to the patient and reimbursed by the Sponsor or its designee, upon receipt of an itemised invoice. This invoice will stipulate the subject number, the OBT given and the dispense date. Each invoice will be checked by Sponsor and/or its designee to verify that it accurately reflects OBT administration as per protocol and or/study medical monitor agreement.</p> <p>2. Upon execution, this Amendment 1 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.</p> <p>3. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict</p>	<p>• El término "Visitas de Seguridad No Programadas" se ha enmendado y se ha reemplazado por "Visitas de Seguridad No Programadas /Visitas Adicionales" como se describe a continuación:</p> <p style="text-align: center;">Visitas de Seguridad No Programadas /Visitas Adicionales</p> <p>Las Visitas de Seguridad No Programadas que derivadas de la participación de sujetos en el estudio, serán pagadas a un costo máximo de \$971.00 por sujeto, por visita.</p> <p>Los pagos por Visitas de Seguridad No Programadas descritas arriba se harán al recibir el Patrocinador o sus designados el recibo o factura correspondiente.</p> <p>El costo anterior aplicará para cada visita no programada que pudiera ocurrir entre visitas regulares programadas e incluirá, pero no se limitará a, la evaluación del sujeto (para EA) o pruebas de laboratorio adicionales que no puedan ser re-examinadas.</p> <p>1.4. Reembolso de Viáticos de los Pacientes: los costos de viáticos de los pacientes que no excedan los \$250.00 MN por paciente randomizado por visita programada definida por Protocolo serán pagados a la Institución para reembolso al paciente luego de la recepción de una factura y documentación de soporte. Cualquier costo por viáticos de pacientes excediendo este monto deberá recibir aprobación escrita previa del Patrocinador o de PPD con el fin de ser elegible para el pago.</p> <p>Las visitas adicionales deberán pagarse al mismo costo que las visitas de seguridad no programadas.</p> <p>1.5. El centro proporcionará terapia de base optimizada (OBT) al paciente. El Patrocinador o la persona designada la reembolsarán, tras la recepción de una factura detallada. Esta factura estipulará el número del sujeto, la OBT que se proporcionó y la fecha en que se realizó. Cada factura será revisada por el Patrocinador o la persona designada para comprobar que refleje con exactitud la administración de la OBT según el protocolo o el acuerdo del monitor médico del estudio.</p> <p>2. Tras la ejecución, esta enmienda 1 será una parte del Acuerdo y se incorporará por referencia en el mismo.</p> <p>3. Todos los demás términos y condiciones del Acuerdo permanecerán en pleno vigor y efecto. En el caso de cualquier conflicto entre los términos del Acuerdo de la</p>
--	--



between the terms of the Agreement and this Amendment 1, the terms of this Amendment 1 shall govern and control.

4. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.

**IN WITNESS WHEREOF**, the undersigned have executed this Amendment 1 as of the Amendment Effective Date.

presente Enmienda 1, los términos esta Enmienda 1 deberán regir y controlar.

4. Todos los términos en mayúsculas, en tanto no se defina lo contrario en este documento, tendrán el significado que se les atribuye en el Acuerdo.

**EN FE DE LO CUAL**, los abajo firmantes han ejecutado la presente Enmienda 1 a partir de la fecha de Vigencia de la Enmienda día y año arriba escrito.

**On behalf of and for  
ViiV Healthcare UK Limited  
By PPD**

**PPD Investigator Services, LLC**

By: [Signature]  
Name: Jose Luis V. Arantes  
Title: DIRECTOR  
Date: 08 Sep 2017

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**

By: [Signature]  
Name: David Kenkrebich  
Title: Director General  
Date: 15 Nov 2017

**Principal Investigator**

By: [Signature]  
Name: Pablo F. Belanzarén Zamudio  
Title: Head HIV Clinic  
Date: September 26, 2017

**En nombre de y para  
ViiV Healthcare UK Limited  
Por PPD**

**PPD Investigator Services, LLC**

Por: [Signature]  
Nombre: Jose Luis V. Arantes  
Cargo: DIRECTOR  
Fecha: 08 Sep 2017

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**

Por: [Signature]  
Nombre: David Kenkrebich  
Cargo: Director General  
Fecha: 15 Nov 2017

**Investigador Principal**

Por: [Signature]  
Nombre: Pablo F. Belanzarén Zamudio  
Cargo: Jefe Clínica de Inmunología  
Fecha: 26 de Septiembre de 2017

JLV

