

ENMIENDA 3 AL ACUERDO DE ENSAYO CLÍNICO

Esta enmienda 3 al Acuerdo de Ensayo Clínico número INCMN/107/8/PI/55/15 (en adelante, la "Enmienda 3") que se formaliza el día 03 de Agosto de 2020 por y entre, **ViiV Healthcare UK Limited**, localizado en 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Reino Unido, (en adelante, el "Patrocinador"), quien es representada en este acto por **PPD Investigator Services LLC**, (en lo sucesivo, "PPD"), y el **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** localizado en Av. Vasco de Quiroga No.15, C.P. 14080, México (en adelante, el "Instituto"), se constituye como una enmienda a dicho Acuerdo de Ensayo Clínico entre el "Patrocinador" y el "Instituto"/"Investigadora", para el ensayo clínico denominado: "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" en relación con el número de protocolo **A1438-047/205888** (en adelante, el "Acuerdo").

ANTECEDENTES

I. Con fecha 8 de junio de 2015, el "Instituto"/"Investigador" han celebrado el Convenio INCMN/107/8/PI/55/15 con Bristol Myers Squibb de México S. de R.L. de C.V., para el desarrollo del "Convenio" conforme al cual el "Instituto"/"Investigador" brinda ciertos servicios

AMENDMENT 3 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment 3 to the Clinical Trial Agreement number INCMN/107/8/PI/55/15 ("Amendment 3") made this 03 day of August, 2020 by and between **ViiV Healthcare UK Limited**, located at 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS United Kingdom, (hereinafter "Sponsor") who is represented by **PPD Investigator Services LLC**, (hereinafter "PPD") and **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** located at Av. Vasco de Quiroga No.15, C.P. 14080, Mexico (hereinafter the "Institute"), shall be an amendment to that certain Clinical Trial Agreement between the "Sponsor" and the "Institute"/"Investigator" for the Clinical Trial entitled: "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" relating to protocol number **A1438-047/205888** "Agreement".

BACKGROUND

I. On June 8, 2015 "Institute"/"Investigator" entered into the Agreement INCMN/107/8/PI/55/15 with Bristol Myers Squibb de México S. de R.L. de C.V., for the development of the "Agreement" pursuant to which "Institute"/"Investigator" provides certain clinical trial services to

PPD LEGAL

de desarrollo de ensayo clínico al **"Patrocinador"**, cuya vigencia se pactó en 3 años forzosos a partir de la fecha de su firma, bajo la dirección del Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio como el **"Investigador"** adscrito al **"Instituto"**.

II. Con fecha 29 de octubre de 2018, **"Las partes"** formalizaron la **"Enmienda 1"** al **"Convenio"**, conforme al cual se convino sustituir el número, nombre y el Anexo de Acuerdos Financieros del **"Convenio"**, debido a que el fármaco fue vendido a ViiV Helathcare UK Limited, pasando a formar este último como **"Patrocinador"** del estudio.

III. Con fecha 6 de junio de 2018, **"Las partes"** formalizaron la **"Enmienda 2"** al **"Convenio"**, conforme al cual se acordó incrementar la vigencia del **"Convenio"** hasta el 28 de abril de 2020.

IV. Con fecha 12 de noviembre de 2019 el **"Patrocinador"** dio aviso a la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios el cambio del **"Investigador Principal"** para la conducción de dicho protocolo, misma que fue autorizada bajo el número **193300912X2431/2020** de fecha 24 de febrero de 2020, firmada por Graciela Aguilar Gil Samaniego, Comisionado de Autorización Sanitaria; documento en el que se autoriza a **"EL INSTITUTO"** como Centro Participante para el desarrollo del Protocolo denominado **"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"** de fecha 27 de abril 2018, versión en español, la cual se

"Sponsor" whose validity was agreed upon in 3 forced years as of its signature, under the direction of Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio as **"Investigator"** assigned to the **"Institute"**.

II. On October 29, 2018 **"The Parties"** enter into the **"Amendment no.1"** to the **"Agreement"**, pursuant to which it was agreed to replace the number, name and Appendix for Financial Arrangements of the **"Agreement"** due to the fact that the drug was sold to ViiV Healthcare UK Limited, becoming the latter as **"Sponsor"** of the study.

III. On June 6, 2018, **"The Parties"** enter into the **"Amendment no.2"** to the **"Agreement"**, pursuant to which it was agreed to extend the term of the **"Agreement"** until April 28, 2020.

IV. On November 12th, 2019 **"Sponsor"** submitted to the Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios the change of **"Principal Investigator"** to conduct such Protocol, authorized under number **193300912X2431/2020** dated February 24th, 2020, signed by Graciela Aguilar Gil Samaniego, Commissioner of Sanutary Authorization; document authorizing **"THE INSTITUTE"** as participating Site for the conduct of Protocol **"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"** dated April 27th, 2018, Spanish version, attached to this instrument as **Annex A.**



PPD LEGAL

Handwritten signatures and initials on the right side of the page, including a large signature and the initials 'MK' and 'JW'.

adjunta a este instrumento como Anexo A.

DECLARACIONES

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

I.1 Que ratifica todas y cada una de las declaraciones vertidas en "Convenio", y que a la fecha sus facultades de representación no les han sido revocadas ni modificadas.

II. "PPD" POR CONDUCTO DE SU APODERADO LEGAL:

II.1 Que Bristol Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V. fungió como "Patrocinador" del "Protocolo" hasta el 17 de mayo del año 2017, y que a partir de dicha fecha, conforme al oficio 153300CT190613/2015, modificación No. 173300912X0695/2017 expedida por la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), tal calidad la asumió "ViiV Healthcare UK Limited" como titular para la conducción de dicho protocolo.

II.2 Que "ViiV Healthcare UK Limited" es el "Patrocinador" del estudio arriba mencionado, el cual es responsable de las obligaciones y derechos que el "Protocolo" le impone.

II.3 Que PPD es una "CRO", de conformidad con las leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la Escritura pública, número setenta y cinco mil trescientos noventa y nueve (75 399), de fecha 23 de diciembre de 1998, otorgada ante la fe del Licenciado Cecilio González

DECLARATIONS

I.THE "INSTITUTE" DECLARES, THROUGH ITS GENERAL DIRECTOR:

I.1. That it ratifies each and every one of the declarations made in "Agreement" and that as of this date its powers of representation have not been revoked or modified

II. "PPD" DECLARES, THROUGH ITS LEGAL REPRESENTATIVE:

II.1. That Bristol Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V. acted as the "Sponsor" of the "Protocol" until 17th of May of the year 2017 and that since that date, in accordance with official communication 153300CT190613/2015, modification No. 173300912X0695/2017, issued by Federal Commission for Protection Against Health Risk (COFEPRIS), this role was assumed by "ViiV Healthcare UK Limited" as the holder of the right to conduct the aforementioned protocol.

II.2 That "ViiV Healthcare UK Limited" is the "Sponsor" of the study aforementioned, which is responsible of the obligations and rights that the "Protocol" imposes.

II.3. That PPD is a "CRO" in accordance to the laws of the Mexican Republic, which is recorded in Public Deed Number Seventy-five thousand three hundred and ninety-nine (75 399), dated on 23 December 1998, granted before the faith of Mr. Cecilio González Márquez, Public Notary number 151 on



PPD [Signature]

[Handwritten signatures and initials]

Márquez, Notario Público número 151, de la Ciudad de México.

Mexico City.

II.4 Que el Dr. José Luis Viramontes Madrid, en su calidad de representante legal, cuenta con facultades para suscribir el presente convenio, de conformidad con la escritura pública número 6098, de fecha 10 de Junio de 2008, otorgada ante la fe del Lic. Alfonso Martín León Orantes, Notario número 238 de la Ciudad de México.

II.4. That José Luis Viramontes Madrid, MD, acting as Legal Representative, is empowered to sign this agreement, in accordance with public deed number 6098, dated June 10, 2008, granted before the faith of Mr. Alfonso Martin Leon Orantes, Notary number 238 of Mexico City.

II.5 Que tiene su domicilio en Av. Insurgentes sur 730, piso 7, Col. Del Valle C.P. 03100, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México. México.

II.5 That its registered address is Av. Insurgentes sur 730, floor 7, Col. Del Valle, P.C. 03100, Alcaldía Benito Juarez, Mexico City, Mexico.

POR CUANTO, "Las partes" desean modificar los términos del Acuerdo como se estipula en el presente documento.

WHEREAS, "The parties" desire to modify the terms of the Agreement as set forth herein.

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:

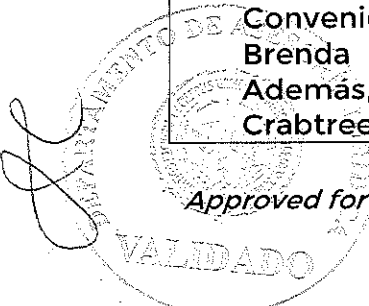
NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, "The parties" agree as follows:

CLÁUSULAS

CLAUSES

1. El "Convenio", actualmente designó al Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio como "Investigador Principal". "Las partes" acuerdan reemplazar al Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio por la Dra. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez. A partir de la fecha de firma de esta "Enmienda 3", todas las referencias al "Investigador Principal" en el Convenio se referirán a la Dra. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez. Además, la Dra. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez confirma que ha

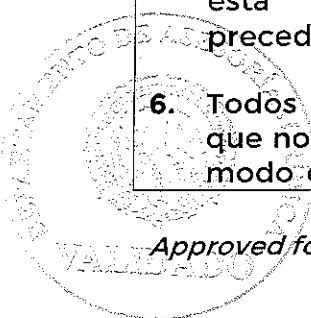
1. The "Agreement" currently designated Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio as "Principal Investigator" "The parties" agree to replace Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio with Dr. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez. As of the Date of signature of this "Amendment 3", all references to "Principal Investigator" in the Agreement shall refer to Dr. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez. Furthermore, Dr. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez acknowledges

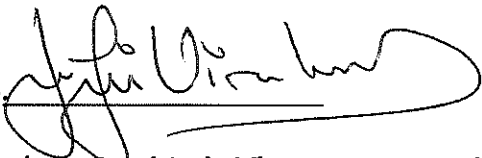


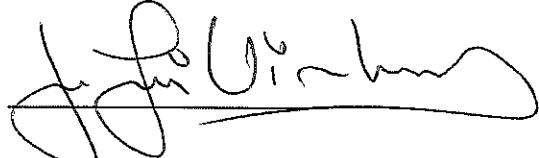




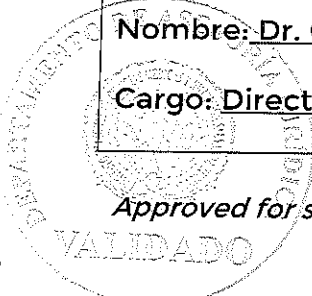
Handwritten signature or initials on the right margin.

Handwritten initials 'JCV' at the bottom right corner.

<p>recibido una copia del Convenio y acepta actuar como "Investigadora Principal" y estar sujeto a sus términos y condiciones. Todos los derechos y obligaciones del Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio en virtud de este Convenio pertenecerán ahora a la Dra. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez, quien acepta esta delegación de responsabilidades.</p>	<p>receipt of the Agreement and agrees to act as "Principal Investigator" and be bound by its terms and conditions. All rights and obligations belonging to Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio under this Agreement will now belong to Dr. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez, who accepts this delegation of responsibilities.</p>
<p>2. "Las Partes" acuerdan que la vigencia del "Convenio" será extendida hasta el 30 de diciembre de 2023, plazo en el que "El Patrocinador" o su representante deberán declarar que las actividades relacionadas con el Estudio se han completado en el sitio, se han respondido todas las consultas y se han realizado todos los pagos pendientes.</p>	<p>2. "The Parties" hereby agree that the term of the "Agreement" shall be extended until December 30th, 2023, term in which "The Sponsor" or its designee should state that the study related activities at the site have been completed, all queries have been answered and all outstanding payments made.</p>
<p>3. Las modificaciones acordadas en este convenio modificadorio entrarán en vigor a partir de la fecha de su firma hasta la conclusión de la vigencia del "Convenio".</p>	<p>3. The modifications agreed in this modifying agreement will come into effect from the date of its signature until the end of the validity of the "Agreement".</p>
<p>4. Esta "Enmienda 3" formará parte del "Convenio" y se incorporará por referencia al presente.</p>	<p>4. This "Amendment 3" will be part of the "Agreement" and it will be incorporated as reference to the present.</p>
<p>5. Todos los demás términos y condiciones del "Convenio" y sus anexos seguirán en plena vigencia y efecto. En caso de un conflicto entre los términos del "Convenio" y está "Enmienda 3", los términos de esta "Enmienda 3" tendrán precedencia y control.</p>	<p>5. All other terms and conditions of the "Agreement" and its annexes shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the "Agreement" and this "Amendment 3", the terms of this "Amendment 3" shall govern and control.</p>
<p>6. Todos los términos en mayúscula, que no se definen de cualquier otro modo en este documento, tendrán</p>	<p>6. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to</p>



<p>los significados que se les haya asignado en el "Convenio".</p> <p>EN FE DE LO CUAL, los que suscriben ha formalizado esta "Enmienda 3" a partir del día y año indicados al comienzo de este documento.</p>	<p>them in the "Agreement".</p> <p>IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have executed this "Amendment 3" as of the day and year first written above.</p>
<p>En nombre de y para Viiv Healthcare UK Limited por PPD</p> <p>PPD Investigator Services, LLC</p> <p>Por: </p> <p>Nombre: <u>José Luis Viramontes Madrid</u></p> <p>Cargo: <u>Representante Legal</u></p> <p>Por el Instituto: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</p> <p>Por: </p> <p>Nombre: <u>Dr. David Kershenobich Stalnikowitz</u></p> <p>Cargo: <u>Director General</u></p> <p>Por: </p> <p>Nombre: <u>Dr. Gerardo Gamba Ayala</u></p> <p>Cargo: <u>Director de Investigación</u></p>	<p>On behalf of and for Viiv Healthcare UK Limited By PPD</p> <p>PPD Investigator Services, LLC</p> <p>By: </p> <p>Name: <u>José Luis Viramontes Madrid</u></p> <p>Title: <u>Legal Representative</u></p> <p>By the Institute: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</p> <p>By: </p> <p>Name: <u>David Kershenobich Stalnikowitz, MD</u></p> <p>Title: <u>General Director</u></p> <p>By: </p> <p>Name: <u>Dr. Gerardo Gamba Ayala</u></p> <p>Title: <u>Research Director</u></p>



Handwritten notes and signatures on the right margin, including initials 'AK' and 'JCV'.

Por: _____

Nombre: Dr. Luis Alfredo Ponce De León Garduño

Cargo: Jefe de Departamento de Infectología

Por: _____

Nombre: Dra. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez

Cargo: Investigador Principal

By: _____

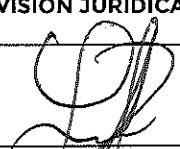

Name: Dr. Luis Alfredo Ponce De León Garduño



Title: Head of Infectology Department

By: _____

Name: Brenda Eloísa Crabtree Ramírez M.D.

Title: Principal Investigator

REVISIÓN JURÍDICA	VO BO. ADMINISTRATIVO/ FINANCIERO
 LCDA. LIZET OREA MERCADO JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA	 L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN

LEGAL REVIEW	APPROVA FINANCIAL/ADMINIST RATIVE
 LCDA. LIZET OREA MERCADO HEAD OF LEGAL COUSEL DEPARTMENT	 L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA DIRECTOR OF ADMINISTRATION

LAS FIRMAS QUE ANTECEDEN AL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDEN AL CONVENIO MODIFICATORIO 3 PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD QUE CELEBRAN, POR UNA PARTE, VIIV HEALTHCARE UK LIMITED Y POR LA OTRA EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

THE SIGNATURES CONTAINED HEREIN APPLY TO THE COLLABORATION AGREEMENT TO IMPLEMENT A PROJECT, OR PROTOCOL IN CLINICAL RESEARCH IN THE FIELD OF HEALTH AGREED UPON BETWEEN VIIV HEALTHCARE UK LIMITED AND INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.



Handwritten initials and signatures on the right margin.