

Emendamento N. 1 al CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE SU MEDICINALI “Studio osservazionale retrospettivo- prospettico italiano sull'uso di zanubrutinib in pazienti con leucemia linfatica cronica- Studio AZALEA” TRA L'Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione - ARNAS “G. Brotzu” (Ente), con sede legale in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari C.F. e P. IVA n. 02315520920, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Maurizio Marcias, in qualità di Direttore Generale (d'ora innanzi denominato Ente) E Product Life Italia S.r.l. (già Pharmaceutical Development and Services srl) (di seguito, la “CRO”), con sede legale in Via dei Pratonì 16, 50018 Scandicci (FI) (Italia) C.F. e P.IVA n. 05122550485, in persona del suo Procuratore Speciale, Dott. Andrea Angelo Tornaghi, che in forza di mandato conferito in data 30/09/2025 agisce in qualità di rappresentante del promotore dello Studio, BeOne Medicines Italy S.r.l. (già BeiGene (Italy) srl), con sede legale in Piazzale Biancamano 8 - 20121 Milano, C.F. e P. IVA n. 11002880968 (d'ora innanzi denominato “Promotore”); di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti" PREMESSO CHE - Il Comitato Etico Territoriale Regione Toscana Area Vasta Centro (CEAVC) istituito con Decreto Ministeriale 26 gennaio 2023 e competente su territorio nazionale per le valutazioni di studi clinici osservazionali	Amendment No. 1 TO THE CONTRACT FOR THE CONDUCTION OF AN OBSERVATIONAL STUDY ON MEDICINAL PRODUCTS “An Italian retrospective-prospective observational study on the use of zanubrutinib in patients with chronic lymphatic leukemia - AZALEA Study” THIS CONTRACT IS MADE BY AND BETWEEN The Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione - ARNAS "G. Brotzu" (Institution), with registered office in Piazzale A. Ricchi no. 1, 09121 Cagliari Tax ID and VAT no. 02315520920, in the person of its Legal Representative, Mr. Maurizio Marcias, in his capacity as General Director (hereinafter referred to as Institution) AND Product Life Italia S.r.l. (formerly Pharmaceutical Development and Services S.r.l.) (hereinafter referred to as the “CRO” - Contract Research Organization), with registered office in Via dei Pratonì, 16 - 50018 Scandicci (FI) (Italy), with tax code and VAT number 05122550485, , in the person of Special Prosecutor Dr. Andrea Angelo Tornaghi who by virtue of the mandate given on 30.09.2025, acts as representative of the Sponsor of the Study, BeOne Medicines Italy S.r.l. [formerly BeiGene (Italy) S.r.l.], with registered office in Piazzale Biancamano, 8 - 20121 Milan, with tax code and VAT number 11002880968 (hereinafter referred to as the “Sponsor”) Hereinafter individually or collectively referred to as the “Party” or the “Parties” WHEREAS: - Comitato Etico Territoriale Regione Toscana Area Vasta Centro (CEAVC, Territorial Ethics Committee of the Administrative Area of Central Tuscany), which has been established by Ministerial Decree dated 26
--	--

farmacologici retro-prospettici ha espresso il proprio parere favorevole per lo studio oggetto del contratto in data 26/11/2024; - le Parti in data 11/07/2025 hanno sottoscritto un Contratto (di seguito “Contratto”), volto alla realizzazione dello studio osservazionale, avente ad oggetto il Protocollo versione n. 1.0 del 26/09/2024 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati; - tale Contratto prevede che la realizzazione della Sperimentazione si svolga presso la S. C. Ematologia e CTMO dell’Ente, sotto la responsabilità del/della Dott.ssa Roberta Murru; - La CRO, per conto del Promotore, ha sottomesso al CEAVC l’emendamento al Protocollo (versione n. 2.0 del 25/06/2025) volto a richiedere l’inclusione di un maggior numero di centri partecipanti allo studio. Tale modifica ha comportato un aumento del numero complessivo di pazienti arruolabili e un’estensione di sei mesi della durata dello studio. - Il CEAVC ha espresso parere favorevole, relativo a tale emendamento in data 23/09/2025; - per quanto sopra riportato, è necessario produrre un emendamento al Contratto, così come espressamente previsto all’art. 12 “Modifiche” del Contratto, per cui le Parti intendono modificare gli art. 2 e 6. SI CONVIENE QUANTO SEGUE ART. 1 Le premesse formano parte integrante e sostanziale dell’Emendamento.	January 2023 and is entrusted with the evaluation of retrospective and prospective observational pharmacological clinical trials in the national territory, gave its favourable opinion on the Study covered by the contract dated 26 /11/2024; - On 11/07/2025, the Parties signed a contract (the “Contract”) for the conduction of the observational study under version 1.0 of the Protocol dated 26 September 2024 and its subsequent duly-approved amendments; - According to the provisions of the Contract, the clinical Study will be conducted at S.C. Haematology under the responsibility of Doctor Roberta Murru; - The CRO, on behalf of the Sponsor, submitted the Protocol amendment to (version 2.0 dated 25 June 2025) to CEAVC requesting the inclusion of a higher number of sites participating in the Study. That change resulted in an increase in the overall number of enrolled patients and an extension of 6 months to the duration of the Study. - CEAVC gave a favourable opinion on this amendment on 23/09/2025. - To implement the foregoing, it is necessary to produce an amendment to the Contract, as expressly requested by Article 12 “Amendments” thereof, for which the Parties are willing to amend Articles 2 and 6. THE FOLLOWING IS AGREED: ART. 1 The Recitals are an integral and substantial part of the Amendment.
--	--

ART. 2

Le parti in ottemperanza a quanto previsto dall'art. 12 del Contratto, stabiliscono che l'art. 2 del medesimo contratto che recita: *"È prevista da parte dell'Ente l'inclusione competitiva di circa n. 5 (cinque) soggetti con il limite del numero massimo di 250 (duecentocinquanta) pazienti a livello complessivo come definito nel protocollo di studio;"* viene così sostituito *"È prevista da parte dell'Ente l'inclusione competitiva di circa n. 5 (cinque) soggetti con il limite del numero massimo di 350 (trecentocinquanta) pazienti a livello complessivo come definito nel protocollo di studio;"*.

ART. 3

Le parti in ottemperanza a quanto previsto dall'art. 12 del Contratto, stabiliscono che l'art. 6 che recita: *Il corrispettivo pattuito, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione dello Studio, è al massimo di € 1.270,00 (milleduecentosettanta/00) + IVA per la Coorte A (retrospettiva e prospettica) e al massimo di € 1.155,00 (millecentocinquantacinque/00) + IVA per la Coorte B (solo prospettica) per ogni CRF ritenuta valutabile dopo validazione della qualità da parte dello Sperimentatore, come meglio dettagliato nel Budget.*

Coorte A - pazienti retrospettivi e prospettici

Timepoint	Attività	Compenso
Baseline	Baseline visit	200 €
M3	M3 visit	35 €
M6	M6 visit	35 €
M9	M9 visit	35 €
M12	M12 visit	35 €
M15	M15 visit	35 €
M18	M18 visit	35 €
M21	M21 visit	35 €
M24	M24 visit	35 €
M27	M27 visit	35 €
M30	M30 visit	35 €

ART. 2

In compliance with the provisions of Article 12 of the Contract, the Parties establish that the text of Article 2 of the Contract, which states: *"It is envisaged by the Institution the competitive inclusion of approximately no. 5 (five) subjects with the limit of the maximum number of 250 (two hundred and fifty) patients at a global level as defined in the study protocol;"* should be replaced with: *"It is envisaged by the Institution the competitive inclusion of approximately no. 5 (five) subjects with the limit of the maximum number of 350 (three hundred and fifty) patients at a global level as defined in the study protocol;"*.

ART. 3

In compliance with the provisions of Article 12 of the Contract, the Parties establish that the text of Article 6 of the Contract, which states: *"The agreed compensation, inclusive of all expenses incurred by the Institution for the performance of the Study, shall be a maximum of €1.270,00 (one thousand two hundred and seventy/00) + VAT for Cohort A (retrospective and prospective) and a maximum of €1.155,00 (one thousand one hundred and fifty five/00) + VAT for Cohort B (prospective only) for each CRF deemed assessable after quality validation by the Investigator, as better detailed in the Budget.*

Cohort A - retrospective and prospective patients

Timepoint	Activities	Compensa
Baseline	Baseline visit	200 €
M3	M3 visit	35 €
M6	M6 visit	35 €
M9	M9 visit	35 €
M12	M12 visit	35 €
M15	M15 visit	35 €
M18	M18 visit	35 €
M21	M21 visit	35 €
M24	M24 visit	35 €
M27	M27 visit	35 €
M30	M30 visit	35 €

M33	M33 visit	35 €		M33	M33 visit	35 €	
M36	M36 visit	35 €		M36	M36 visit	35 €	
M39	M39 visit	35 €		M39	M39 visit	35 €	
M42	M42 visit	45 €		M42	M42 visit	45 €	
M45	M45 visit	45 €		M45	M45 visit	45 €	
M48	M48 visit	45 €		M48	M48 visit	45 €	
M51	M51 visit	45 €		M51	M51 visit	45 €	
M54	M54 visit	45 €		M54	M54 visit	45 €	
M57	M57 visit	45 €		M57	M57 visit	45 €	
M60	M60 visit	45 €		M60	M60 visit	45 €	
M63	M63 visit	45 €		M63	M63 visit	45 €	
M66	M66 visit	45 €		M66	M66 visit	45 €	
M69	M69 visit	45 €		M69	M69 visit	45 €	
M72	M72 visit	45 €		M72	M72 visit	45 €	
EoT	EoT visit	45		EoT	EoT visit	45	
Safety FU	Safety FU visit	30 €		Safety FU	Safety FU visit	30 €	
EoS	EoS visit	45 €		EoS	EoS visit	45 €	
TOT		1.270 €		TOT		1,270 €	

Si noti che le visite M39-M72 sono attese come applicabili solo per alcuni pazienti in accordo alle date di ingresso nel programma di uso compassionevole.

Coorte B – pazienti solo prospettici

Timepoint	Attività	Compenso
Baseline	Baseline visit	100 €
	Questionari	20 €
M3	M3 visit	45 €
	Questionari	40 €
M6	M6 visit	45 €
	Questionari	40 €
M9	M9 visit	45 €
	Questionari	40 €
M12	M12 visit	45 €
	Questionari	40 €
M15	M15 visit	45 €
M18	M18 visit	45 €
	Questionari	40 €
M21	M21 visit	45 €
M24	M24 visit	45 €
	Questionari	40 €
M27	M27 visit	45 €
M30	M30 visit	45 €

Note that M39-M72 visits are only expected to be applicable for certain patients according to the dates of entry into the compassionate use programme.

Cohort B - prospective patients only

Timepoint	Activities	Compensation
Baseline	Baseline visit	100 €
	Questionnaires	20 €
M3	M3 visit	45 €
	Questionnaires	40 €
M6	M6 visit	45 €
	Questionnaires	40 €
M9	M9 visit	45 €
	Questionnaires	40 €
M12	M12 visit	45 €
	Questionnaires	40 €
M15	M15 visit	45 €
M18	M18 visit	45 €
	Questionnaires	40 €
M21	M21 visit	45 €
M24	M24 visit	45 €
	Questionnaires	40 €
M27	M27 visit	45 €
M30	M30 visit	45 €

	Questionari	40 €			Questionnaires	40 €	
M33	M33 visit	45 €		M33	M33 visit	45 €	
M36	M36 visit	45 €		M36	M36 visit	45 €	
	Questionari	40 €			Questionnaires	40 €	
EoT	EoT visit	45 €		EoT	EoT visit	45 €	
	Questionari	40 €			Questionnaires	40 €	
Safety FU	Safety FU visit	45 €		Safety FU	Safety FU visit	45 €	
EoS	EoS visit	45 €		EoS	EoS visit	45 €	
TOT		1.155 €		TOT		1,155 €	

Si noti che le visite M27-M36 sono attese come applicabili solo per alcuni pazienti in base alla data di arruolamento.”

viene così sostituito:

“Il corrispettivo pattuito, comprensivo di tutte le spese sostenute dall’Ente per l’esecuzione dello Studio, è **al massimo di € 1.340,00 (milletrecentoquaranta/00) + IVA per la Coorte A (retrospettiva e prospettica) e al massimo di € 1.285,00 (milleduecentottantacinque/00) + IVA per la Coorte B (solo prospettica)** per ogni CRF ritenuta valutabile dopo validazione della qualità da parte dello Sperimentatore, come meglio dettagliato nel Budget.

Coorte A - pazienti retrospettici e prospettici

Timepoint	Attività	Compenso
Baseline	Baseline visit	200 €
M3	M3 visit	35 €
M6	M6 visit	35 €
M9	M9 visit	35 €
M12	M12 visit	35 €
M15	M15 visit	35 €
M18	M18 visit	35 €
M21	M21 visit	35 €
M24	M24 visit	35 €
M27	M27 visit	35 €
M30	M30 visit	35 €
M33	M33 visit	35 €
M36	M36 visit	35 €
M39	M39 visit	35 €

Note that M27-M36 visits are only expected to be applicable for certain patients according to the date of enrolment.”

should be replaced with:

“The agreed compensation, inclusive of all expenses incurred by the Institution for the performance of the Study, shall be **a maximum of €1.340,00 (one thousand three hundred and forty/00) + VAT for Cohort A (retrospective and prospective) and a maximum of €1.285,00 (one thousand two hundred and eighty five/00) + VAT for Cohort B (prospective only)** for each CRF deemed assessable after quality validation by the Investigator, as better detailed in the Budget.

Cohort A - retrospective and prospective patients

Timepoint	Activity	Fee
Baseline	Baseline visit	€200
M3	M3 visit	€35
M6	M6 visit	€35
M9	M9 visit	€35
M12	M12 visit	€35
M15	M15 visit	€35
M18	M18 visit	€35
M21	M21 visit	€35
M24	M24 visit	€35
M27	M27 visit	€35
M30	M30 visit	€35
M33	M33 visit	€35
M36	M36 visit	€35
M39	M39 visit	€35

M42	M42 visit	35 €
M45	M45 visit	35€
M48	M48 visit	45 €
M51	M51 visit	45 €
M54	M54 visit	45 €
M57	M57 visit	45 €
M60	M60 visit	45 €
M63	M63 visit	45 €
M66	M66 visit	45 €
M69	M69 visit	45 €
M72	M72 visit	45 €
M75	M75 visit	45 €
M78	M78 visit	45 €
EoT	EoT visit	45 €
Safety FU	Safety FU visit	30 €
EoS	EoS visit	45 €
TOT		1.340 €

Si noti che le visite **M45-M78** sono attese come applicabili solo per alcuni pazienti in accordo alle date di ingresso nel programma di uso compassionevole.

Coorte B – pazienti solo prospettici

Timepoint	Attività	Compenso
Baseline	Baseline visit	100 €
	Questionari	20 €
M3	M3 visit	45 €
	Questionari	40 €
M6	M6 visit	45 €
	Questionari	40 €
M9	M9 visit	45 €
	Questionari	40 €
M12	M12 visit	45 €
	Questionari	40 €
M15	M15 visit	45 €
M18	M18 visit	45 €
	Questionari	40 €
M21	M21 visit	45 €
M24	M24 visit	45 €
	Questionari	40 €
M27	M27 visit	45 €
M30	M30 visit	45 €
	Questionari	40 €

M42	M42 visit	€35
M45	M45 visit	€35
M48	M48 visit	€45
M51	M51 visit	€45
M54	M54 visit	€45
M57	M57 visit	€45
M60	M60 visit	€45
M63	M63 visit	€45
M66	M66 visit	€45
M69	M69 visit	€45
M72	M72 visit	€45
M75	M75 visit	€45
M78	M78 visit	€45
EoT	EoT visit	€45
Safety FU	Safety FU visit	€30
EoS	EoS visit	€45
TOTAL		€1,340

Please note that visits **M45-M78** are expected to be applicable for certain patients only according to their dates of inclusion in the compassionate use program.

Cohort B – Only prospective patients

Timepoint	Activity	Fee
Baseline	Baseline visit	€100
	Questionnaires	€20
M3	M3 visit	€45
	Questionnaires	€40
M6	M6 visit	€45
	Questionnaires	€40
M9	M9 visit	€45
	Questionnaires	€40
M12	M12 visit	€45
	Questionnaires	€40
M15	M15 visit	€45
M18	M18 visit	€45
	Questionnaires	€40
M21	M21 visit	€45
M24	M24 visit	€45
	Questionnaires	€40
M27	M27 visit	€45
M30	M30 visit	€45
	Questionnaires	€40

M33	M33 visit	45 €
M36	M36 visit	45 €
	Questionari	40 €
M39	M39 visit	45 €
M42	M42 visit	45 €
	Questionari	40 €
EoT	EoT visit	45 €
	Questionari	40 €
Safety FU	Safety FU visit	45 €
EoS	EoS visit	45 €
TOT		1.285 €

Si noti che le visite **M33-M42** sono attese come applicabili solo per alcuni pazienti in base alla data di arruolamento.”

ART. 4

Le parti in ottemperanza a quanto previsto dall'art. 12 del Contratto, stabiliscono che l'art.6 che recita:

Le fatture verranno emesse a:

Mail di riferimento	amministrazione@pharmades.it
---------------------	--

Viene così sostituito:

Le fatture verranno emesse a:

Mail di riferimento	des.amministrazione@productlife-group.com
---------------------	--

ART. 5

Le parti in ottemperanza stabiliscono che le modifiche indicate agli art. 2, 3 e 4 del presente Emendamento decorrono a partire dalla data di sottoscrizione dello stesso.

ART. 6

Il presente Emendamento viene sottoscritto dalle Parti con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale

M33	M33 visit	€45
M36	M36 visit	€45
	Questionnaires	€40
M39	M39 visit	€45
M42	M42 visit	€45
	Questionnaires	€40
EoT	EoT visit	€45
	Questionnaires	€40
Safety FU	Safety FU visit	€45
EoS	EoS visit	€45
TOTAL		€1,285

Please note that visits **M33-M42** are expected to be applicable for certain patients only according to their dates of enrolment.”

ART. 4

In compliance with the provisions of Article 12 of the Contract, the Parties establish that:

Invoices will be issued to:

Reference mail	amministrazione@pharmades.it
----------------	--

Should be replaced with:

Invoices will be issued to:

Reference mail	des.amministrazione@productlife-group.com
----------------	--

ART. 5

The Parties hereby agree that the changes referred to in Articles 2, 3 and 4 of this Amendment shall be effective from the date of signature thereof.

ART. 6

This Amendment is signed by the Parties with digital signature in accordance with the applicable laws. Any tax and levy due under this Contract, including the stamp duty on the original file referred to in Article 2 of the Table

