

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Delibera n. 439 del 12/5/2023

Proposta n. 484 del 2023

Oggetto: PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA- PNRR - MISSIONE 6 COMPONENTE 2 INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN – PROGETTO “PRECISION MEDICINE IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE CHOLANGIOCARCINOMA; RADIOEMBOLIZATION IN COMBINATION WITH CISGEM AND DURVALUMAB (PM-CARE)”. COD. PROGETTO PNRR-MAD-2022-12375905– PRESA D'ATTO AMMISSIONE AL FINANZIAMENTO E PARTECIPAZIONE DI AOUP PARTNER QUALE UO 4 – CAPOFILA IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE DI MILANO – CODICE CUP DERIVATO D53C22003900006 – CODICI AZIENDALI: CAP PNRR6907 - CDC 69070100 – UDP 6907PNRR – FONDI NEXTGENERATIONEU

Responsabile del Procedimento: Botrini Franca

Dirigente: Botrini Franca

Struttura competente: U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

(L.R.T. 24/02/2005, n.40)

Deliberazione del Direttore Generale

Struttura organizzativa proponente: U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

Responsabile del procedimento: Dr.ssa Franca Botrini
(Documento Firmato Digitalmente)

Il Dirigente: Dr.ssa Franca Botrini
(Documento Firmato Digitalmente)

OGGETTO: Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza- **PNRR** - Missione 6 Componente 2 Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN – Progetto “*Precision Medicine in patients with unresectable Cholangiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)*”. Cod. progetto **PNRR-MAD-2022-12375905**– Presa d’atto ammissione al finanziamento e partecipazione di AOUP PARTNER quale UO 4 – CAPOFILA IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano – Codice CUP derivato D53C22003900006 – Codici Aziendali: CAP PNRR6907 - CDC 69070100 – UDP 6907PNRR – FONDI NextGenerationEU

IL DIRETTORE U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

Richiamati:

- il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza e stabilisce gli obiettivi del dispositivo, il suo finanziamento, le forme di finanziamento dell'Unione erogabili nel suo ambito e le regole di erogazione di tale finanziamento;
- il D.L. del 31 maggio 2021, n. 77, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n.108 avente ad oggetto “*Governance del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure*”, il quale definisce il quadro normativo nazionale finalizzato a semplificare e agevolare la realizzazione dei traguardi e degli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR);

Rilevato che il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza articola la Missione 6 Salute nelle due componenti:

- C1. Reti di prossimità, strutture intermedie e telemedicina per l’assistenza sanitaria territoriale - Affidata al Coordinamento del Ministero della Salute per il tramite dell’Agenas;
- C2. Innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio sanitario nazionale - Affidata al coordinamento diretto del Ministero della Salute, al cui interno è previsto l’investimento 2.1 “*Valorizzazione della ricerca biomedica del SSN*”;

Preso atto che in attuazione del PNRR, nell’ambito della componente 2 - investimento 2.1 “*Valorizzazione della ricerca biomedica del SSN*”

- in data 20/4/2022, il Ministero della Salute pubblicava “*Avviso per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC); 2. Malattie*

Rare (MR); 3. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 3.1 Fattori di rischio e prevenzione 3.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia”;

- in tale contesto, l'IRCSS Ospedale San Raffaele di Milano ha presentato il progetto di ricerca candidato a finanziamento 3. Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice progetto PNRR-MAD-2022-12375905 dal titolo “*Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)*” e individuato quale Principal Investigator il Prof. Francesco De Cobelli;
- che l'anzidetto progetto individua quale Unità Operativa 4 partecipante questa Azienda Ospedaliero Universitaria, tramite la Prof.ssa Laura Crocetti – afferente alla UO Radiologia Interventistica AOUP, nel ruolo di Principal Research Collaborator - Responsabile UO 4, e il Prof. Gianluca Masi – direttore UO Oncologia 2 Univ. AOUP nel ruolo di Principal Collaborator;

Dato atto che il Progetto denominato “*Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)*” è stato valutato positivamente e che è stato ammesso a finanziamento, come da comunicazione del Ministero della Salute a mezzo WorkFlow ricerca, per un importo complessivo di € 1.000.000,00 (Euro un milione/00);

Richiamata la convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione Generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della Salute, IRCSS Ospedale San Raffaele di Milano e il Principal Investigator della ricerca, il Prof. Francesco De Cobelli (Ospedale San Raffaele di Milano) per la regolamentazione dello svolgimento del progetto dal titolo “*Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)*” che vede il coinvolgimento delle Unità Operative sotto indicate, come da progetto allegato alla citata convenzione, per un budget complessivo di Euro 1.000.000,00 così come ripartito nel progetto in argomento tra le Unità Operative partecipanti:

UO 1 – IRCSS Ospedale San Raffaele di Milano (CAPOFILA)

UO 2 - AORN Antonio Cardarelli-Napoli (PARTNER)

UO 3 – ASST Papa Giovanni XXIII-Bergamo (PARTNER)

UO 4 – AOUP Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (PARTNER)

Rilevato che l'anzidetto progetto individua quale Unità Operativa 4 l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, con la Prof.ssa Laura Crocetti, afferente alla UO Radiologia Interventistica AOUP, quale Principal Research Collaborator - Responsabile UO 4 e che il budget di spesa previsto in favore della Unità Operativa 4 risulta essere pari ad Euro 117.500,00 come da tabella di dettaglio:

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	109.275,00	0,00	109.275,00	93,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00

8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	8.225,00	0,00	8.225,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	117.500,00	0,00	117.500,00	100,00

Dato atto che il budget risulta imputato alla voce di spesa di seguito riportata a fronte delle esigenze progettuali concordate e manifestate dai Research Collaborators del gruppo di ricerca:

Budget Justification	
1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	na
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	consumables for experimental study (aim 1); cost of systemic treatment (aim 1); shipment costs (aim 2)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	na
8 Publication Costs	na
9 Dissemination	na
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	na

Rilevato che da specifica indicazione della Prof.ssa Laura Crocetti, Responsabile UO 4 (agli atti) la voce di spesa 3b “supplies” sarà utilizzata per l’acquisto dei materiali necessari alla realizzazione del progetto da parte delle strutture sanitarie AOUP UO Radiologia Interventistica, UO Oncologia 2 Univ. e UO Medicina Nucleare, coinvolte nelle attività progettuali;

Considerato in particolare che la convenzione attuativa tra il Ministero della Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e il Principal Investigator (allegata al presente atto), ricevuta dallo stesso Capofila, disciplina i rapporti e gli obblighi delle parti nonché le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento che saranno declinate nel Protocollo Operativo che sarà sottoscritto successivamente tra il Capofila – IRCCS Ospedale San Raffaele- e i Partners tra i quali anche l’AOUP;

Dato atto che per l’avvio e la gestione del progetto finanziato questa Azienda ha provveduto ad acquisire, per il tramite del Responsabile UO 4, il CUP derivato D53C22003900006, collegato al CUP Master C43C220010700007 già acquisito dall’IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e che per la corretta imputazione di tutti i fattori produttivi necessari per la realizzazione della progettualità oggetto del presente atto sono stati creati, dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie, i codici aziendali CAP PNRR6907 - CDC 69070100 – UDP 6907PNRR;

Preso atto che l’attività di ricerca è da svolgersi nell’arco temporale di 24 mesi dalla vigenza della convenzione e deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20.05.2023;

Atteso che il Responsabile UO 4, nell'ambito della gestione delle attività progettuali, dovrà garantire che tutte le attività, vengano svolte nel rispetto delle disposizioni previste dal corpus normativo vigente in tema di Protezione dei Dati Personali dal Regolamento Europeo GDPR 2016/679 (*General Data Protection Regulation*);

Ritenuto necessario, pertanto:

- prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto in oggetto e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 4 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
- demandare l'attuazione delle attività in esso previste a carico del Responsabile Unità Operativa 4, Prof.ssa Laura Crocetti, UO Radiologia Interventistica, con il coinvolgimento del Prof. Gianluca Masi, UO Oncologia 2 Univ., nel ruolo di Principal Collaborator;
- ratificare la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art.4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di *"Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato"* e di *"accettazione dei termini della convenzione attuativa"* da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell'Unità Operativa 4 al progetto in oggetto predisposta ed inviata al destinatario istituzionale con nota del 07/03/2023;

Ritenuto opportuno conferire al presente atto l'immediata eseguibilità, ai sensi dell'art. 42 c.4 della L.R.T. n. 40/2005 e ss.mm.ii., al fine di consentire l'avvio degli adempimenti necessari alle attività progettuali;

PROPONE

Per i motivi in premessa citati e che qui si intendono integralmente richiamati:

1. di prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice progetto (PNRR-MAD-2022-12375905) dal titolo *"Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)"* e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 4 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
2. di prendere atto della convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della salute, l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, il Principal Investigator della ricerca Prof. Francesco Cobelli per la regolamentazione del progetto dal titolo *"Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)"* di cui al punto che precede, a seguito di ammissione a finanziamento a valere sui fondi **PNRR 2022 – Fondi NextGenerationEu**, da svolgersi tra i centri interessati e tra questi presso l'AOUP quale Unità Operativa partecipante 4 ed in particolare presso la UO Radiologia Interventistica, l'UO Oncologia 2 Univ e la UO Medicina Nucleare;
3. di prendere atto che, ai sensi dell'art.4 della convenzione attuativa, l'attività di ricerca del progetto deve svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi della vigenza della convenzione, salvo proroga, e deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20.05.2023;
4. di ratificare la disponibilità alla partecipazione e la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art. 4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di *"Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato"* e di *"accettazione dei termini della convenzione attuativa"*, da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell'Unità Operativa 4 partecipante al progetto in oggetto, Prof.ssa Laura Crocetti, di cui alla nota del 07/03/2023 (agli atti);

5. di prendere atto che il finanziamento dedicato per l'esecuzione delle azioni da progetto, in favore di questa Azienda, è pari a un importo complessivo di € 117.500,00 come da CUP derivato D53C22003900006, da imputare come di seguito indicato (tabella a pag.55 del progetto):

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	109.275,00	0,00	109.275,00	93,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	8.225,00	0,00	8.225,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	117.500,00	0,00	117.500,00	100,00

6. di prendere atto del suddetto finanziamento a fronte delle esigenze progettuali concordate e manifestate dai Research Collaborators del gruppo di ricerca:

Budget Justification	
1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	na
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	consumables for experimental study (aim 1); cost of systemic treatment (aim1); shipment costs (aim 2)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	na
8 Publication Costs	na
9 Dissemination	na

10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	na

7. di evidenziare che da specifica indicazione della Prof.ssa Laura Crocetti, Responsabile UO 4 (agli atti) la voce di spesa 3b "supplies" sarà utilizzata per l'acquisto dei materiali necessari alla realizzazione del progetto da parte delle strutture sanitarie AOUP UO Radiologia Interventistica, UO Oncologia 2 Univ. e UO Medicina Nucleare, coinvolte nelle attività progettuali;
8. di demandare ai competenti uffici aziendali ogni adempimento finalizzato all'acquisizione delle risorse necessarie all'avvio delle attività progettuali, anche nelle more di ricezione dell'erogazione a titolo di anticipazione da parte del Capofila- IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano secondo le modalità stabilite dalle vigenti procedure aziendali, ivi compresa la procedura aziendale n.202 per la gestione dei contributi finalizzati, e nel rispetto delle disposizioni in particolare degli artt. 5 e 6 della convenzione attuativa;
9. di demandare alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DMP, alla UO Patrimonio, Gare e Servizi e ad ogni altra eventuale UO/struttura/funzione aziendale responsabile di spesa, in base alle rispettive competenze individuate dalla DOA 01, l'attuazione delle attività di approvvigionamento previste dalla tabella di cui innanzi, a seguito della ricezione previa interlocuzione con la Prof.ssa Laura Crocetti, delle esigenze effettive correlate alle attività progettuale di ricerca, e a valere sulle risorse assegnate a questa Azienda, utilizzando i codici aziendali appositamente creati dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie e riportati in oggetto e nel rispetto delle disposizioni e procedure per l'esecuzione dei contratti di cui ai citati artt. 5 e 6 della convenzione attuativa;
10. di demandare altresì all'UO Gestioni Economiche e Finanziarie ogni adempimento di competenza in materia di fatture/note (attive e passive) e di pagamenti e incassi;
11. di individuare la Prof.ssa Laura Crocetti, della UO Radiologia Interventistica, quale Responsabile Scientifico dell'esecuzione delle attività progettuali;
12. di dare atto che tutti i costi attinenti al progetto devono essere sostenuti utilizzando i Codici Aziendali: CAP PNRR6907 - CDC 69070100 - UDP 6907PNRR e che tutti gli atti amministrativi adottati in attuazione del progetto in argomento, nonché i documenti attestanti i relativi pagamenti, dovranno riportare il codice CUP derivato D53C22003900006 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;
13. di rinviare a successivi provvedimenti la presa d'atto della sottoscrizione del Protocollo Operativo tra IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e AOUP Partner, la cui bozza è attualmente in visione ai rispettivi uffici amministrativi;
14. di inviare il presente atto al "Gruppo di lavoro AOUP. Rendicontazione del PNRR" costituito con deliberazione n.131 del 17.02.2023 per gli eventuali adempimenti di competenza;
15. di trasmettere il presente atto alle UUOO/strutture/funzioni aziendali citate ai punti precedenti nonché alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DAI per gli adempimenti di rispettiva competenza;
16. di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, c.2 della L.R.T. n. 40/2005 nonché di conferire al presente atto immediata eseguibilità per le motivazioni in premessa richiamate;

IL DIRETTORE GENERALE

Letta e valutata la sopraesposta proposta, presentata dal Direttore dell'UO in frontespizio indicata e dato atto che la medesima rispetta le indicazioni impartite dalla Direzione Aziendale in merito all'oggetto della presente delibera;

Evidenziato che il Responsabile del Procedimento e il Dirigente proponente, con la sottoscrizione della proposta di cui al presente atto, dichiarano, sotto la propria responsabilità ai sensi e agli effetti degli artt. 47 e 76 del DPR n.445 del 28/12/2000, che in relazione alla presente proposta non si trovano in condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35 bis del D. Lgs. n.165/2001 né sussiste conflitto di interessi di cui all'art. 6 bis della Legge 241/90 e agli artt. 6, 7 e 14 del DPR 62/2013;

Preso atto che il dirigente proponente la presente deliberazione sottoscrivendola attesta che la stessa, a seguito dell'istruttoria effettuata, è legittima nella forma e nella sostanza ed è utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;

Viste le firme del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario attestanti il parere positivo;

DELIBERA

1. di prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice progetto (PNRR-MAD-2022-12375905) dal titolo *"Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)"* e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 4 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
2. di prendere atto della convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della salute, l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, il Principal Investigator della ricerca Prof. Francesco Cobelli per la regolamentazione del progetto dal titolo *"Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)"* di cui al punto che precede, a seguito di ammissione a finanziamento a valere sui fondi **PNRR 2022 – Fondi NextGenerationEu**, da svolgersi tra i centri interessati e tra questi presso l'AOU quale Unità Operativa partecipante 4 ed in particolare presso la UO Radiologia Interventistica, l'UO Oncologia 2 Univ e la UO Medicina Nucleare;
3. di prendere atto che, ai sensi dell'art.4 della convenzione attuativa, l'attività di ricerca del progetto deve svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi della vigenza della convenzione, salvo proroga, e deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20.05.2023;
4. di ratificare la disponibilità alla partecipazione e la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art. 4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di *"Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato"* e di *"accettazione dei termini della convenzione attuativa"*, da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell'Unità Operativa 4 partecipante al progetto in oggetto, Prof.ssa Laura Crocetti, di cui alla nota del 07/03/2023 (agli atti);
5. di prendere atto che il finanziamento dedicato per l'esecuzione delle azioni da progetto, in favore di questa Azienda, è pari a un importo complessivo di € 117.500,00 come da CUP derivato D53C22003900006, da imputare come di seguito indicato (tabella a pag.55 del progetto):

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers'	0,00	0,00	0,00	0,00

Contracts				
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	109.275,00	0,00	109.275,00	93,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	8.225,00	0,00	8.225,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	117.500,00	0,00	117.500,00	100,00

6. di prendere atto del suddetto finanziamento a fronte delle esigenze progettuali concordate e manifestate dai Research Collaborators del gruppo di ricerca:

Budget Justification	
1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	na
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	consumables for experimental study (aim 1); cost of systemic treatment (aim1); shipment costs (aim 2)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	na
8 Publication Costs	na
9 Dissemination	na
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	na

7. di evidenziare che da specifica indicazione della Prof.ssa Laura Crocetti, Responsabile UO 4 (agli atti) la voce di spesa 3b "supplies" sarà utilizzata per l'acquisto dei materiali necessari alla realizzazione del progetto da parte delle strutture sanitarie AOUP UO Radiologia Interventistica, UO Oncologia 2 Univ. e UO Medicina Nucleare, coinvolte nelle attività progettuali;

8. di demandare ai competenti uffici aziendali ogni adempimento finalizzato all'acquisizione delle risorse necessarie all'avvio delle attività progettuali, anche nelle more di ricezione dell'erogazione a titolo di anticipazione da parte del Capofila- IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano secondo le modalità stabilite dalle vigenti procedure aziendali, ivi compresa la procedura aziendale n.202 per la gestione dei contributi finalizzati, e nel rispetto delle disposizioni in particolare degli artt. 5 e 6 della convenzione attuativa;

9. di demandare alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DMP, alla UO Patrimonio, Gare e Servizi e ad ogni altra eventuale UO/struttura/funzione aziendale responsabile di spesa, in base alle rispettive competenze individuate dalla DOA 01, l'attuazione delle attività di approvvigionamento previste dalla tabella di cui innanzi, a seguito della ricezione previa interlocuzione con la Prof.ssa Laura Crocetti, delle esigenze effettive correlate alle attività progettuale di ricerca, e a valere sulle risorse assegnate a questa Azienda, utilizzando i codici aziendali appositamente creati dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie e riportati in oggetto e nel rispetto delle disposizioni e procedure per l'esecuzione dei contratti di cui ai citati artt. 5 e 6 della convenzione attuativa;

10. di demandare altresì all'UO Gestioni Economiche e Finanziarie ogni adempimento di competenza in materia di fatture/note (attive e passive) e di pagamenti e incassi;

11. di individuare la Prof.ssa Laura Crocetti, della UO Radiologia Interventistica, quale Responsabile Scientifico dell'esecuzione delle attività progettuali;

12. di dare atto che tutti i costi attinenti al progetto devono essere sostenuti utilizzando i Codici Aziendali: CAP PNRR6907 - CDC 69070100 - UDP 6907PNRR e che tutti gli atti amministrativi adottati in attuazione del progetto in argomento, nonché i documenti attestanti i relativi pagamenti, dovranno riportare il codice CUP derivato D53C22003900006 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;

13. di rinviare a successivi provvedimenti la presa d'atto della sottoscrizione del Protocollo Operativo tra IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e AOUP Partner, la cui bozza è attualmente in visione ai rispettivi uffici amministrativi;

14. di inviare il presente atto al "*Gruppo di lavoro AOUP. Rendicontazione del PNRR*" costituito con deliberazione n.131 del 17.02.2023 per gli eventuali adempimenti di competenza;

15. di trasmettere il presente atto alle UUOO/strutture/funzioni aziendali citate ai punti precedenti nonché alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DAI per gli adempimenti di rispettiva competenza;

16. di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, c.2 della L.R.T. n. 40/2005 nonché di conferire al presente atto immediata eseguibilità per le motivazioni in premessa richiamate;

Il Direttore Sanitario
Dr.ssa Grazia Luchini
(Documento Firmato
Digitalmente)

Il Direttore Amministrativo
Dr.ssa Grazia Valori
(Documento Firmato
Digitalmente)

IL DIRETTORE GENERALE
Dr.ssa Silvia Briani
(Documento Firmato Digitalmente)

PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR)
MISSIONE 6 - COMPONENTE 2
INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA
BIOMEDICA DEL SSN

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano** e il Principal Investigator della ricerca **FRANCESCO DE COBELLI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non trasmissibili** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12375905**, dal titolo **Precision Medicine in patients with unresectable Cholangiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)**;

Premesso che

VISTA la legge 7 agosto 1990, n. 241 “Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi” e s.m.i.;

VISTA la legge 14 gennaio 1994 n. 20 “Disposizioni in materia di giurisdizione e controllo della Corte dei Conti” e s.m.i.;

VISTO l’articolo 12 bis, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502/1992 e s.m.i.;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59, recante il regolamento di organizzazione del Ministero della salute e, in particolare, gli articoli 1, comma 7, e 12, comma 2;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2013, n. 44, recante il regolamento di riordino degli organi collegiali e degli altri organismi operanti presso il Ministero della salute e, in particolare gli artt. 3 e 4 che prevedono la composizione del Comitato tecnico sanitario;

VISTO il decreto del Ministro della salute 8 agosto 2013, registrato dall’Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 13 agosto 2013, visto n. 934 e, in particolare, l’articolo 1, che dispone la ripartizione dei componenti tra le sezioni del Comitato tecnico sanitario;

VISTO il decreto del Ministro della salute 15 dicembre 2021, registrato dall’Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 7 gennaio 2022, visto n. 33, recante la ricostituzione del Comitato tecnico sanitario, avente una durata di tre anni dalla data di insediamento;

VISTO il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell’Unione Europea;

VISTO il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) valutato positivamente con Decisione del Consiglio ECOFIN del 13 luglio 2021, notificata all’Italia dal Segretariato generale del Consiglio con nota LT161/21, del 14 luglio 2021, ed in particolare la Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”, che consiste nel “rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento: a) il finanziamento di progetti Proof of Concept (PoC), sostenendo lo sviluppo di tecnologie con un basso grado di maturità tecnologica e promuovendo il trasferimento di tecnologie verso l’industria; b) il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti”;

VISTO il Regolamento (UE) 2018/1046 del 18 luglio 2018, che stabilisce le regole finanziarie applicabili al bilancio generale dell’Unione, che modifica i Regolamenti (UE) n. 1296/2013, n. 1301/2013, n. 1303/2013, n. 1304/2013, n. 1309/2013, n. 1316/2013, n. 223/2014, n. 283/2014 e la decisione n. 541/2014/UE e abroga il regolamento (UE, Euratom) n. 966/2012;

VISTO il decreto legge del 31 maggio 2021, n. 77, convertito con modificazioni dalla legge 29 luglio 2021, n. 108 «Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure»;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 luglio 2021 recante l’individuazione delle amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, ai sensi dell’articolo 8, comma 1, del

citato decreto legge 31 maggio 2021, n. 77, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze del 6 agosto 2021 relativo all'assegnazione delle risorse in favore di ciascuna Amministrazione titolare degli interventi PNRR e corrispondenti milestone e target;

VISTO il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze 15 settembre 2021, di istituzione dell'Unità di Missione del Ministero della salute titolare di interventi PNRR, ai sensi dell'articolo 8 del citato decreto legge n. 77 del 2021;

VISTO l'atto di indirizzo del Ministro del 12 ottobre 2021 con il quale sono stati individuati i relativi Soggetti Attuatori nell'ambito degli interventi e sub-interventi di investimento del piano Nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) a titolarità del Ministero della salute;

VISTO il decreto legge 6 novembre 2021, n. 152 "Disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose";

VISTA la legge 16 gennaio 2003, n. 3 "Disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione" e, in particolare, l'articolo 11, comma 2-bis, ai sensi del quale "Gli atti amministrativi anche di natura regolamentare adottati dalle Amministrazioni di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, che dispongono il finanziamento pubblico o autorizzano l'esecuzione di progetti di investimento pubblico, sono nulli in assenza dei corrispondenti codici di cui al comma 1 che costituiscono elemento essenziale dell'atto stesso";

VISTA la delibera del CIPE n. 63 del 26 novembre 2020 che introduce la normativa attuativa della riforma del CUP;

VISTO l'articolo 1, comma 1042, della legge 30 dicembre 2020, n. 178 ai sensi del quale con uno o più decreti del Ministro dell'economia e delle finanze sono stabilite le procedure amministrativo-contabili per la gestione delle risorse di cui ai commi da 1037 a 1050, nonché le modalità di rendicontazione della gestione del Fondo di cui al comma 1037;

VISTO l'articolo 1, comma 1043, secondo periodo, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, ai sensi del quale al fine di supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU, il Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato sviluppa e rende disponibile un apposito sistema informatico;

VISTO l'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852 che definisce gli obiettivi ambientali, tra cui il principio di non arrecare un danno significativo (DNSH, "Do no significant harm"), e la Comunicazione della Commissione UE 2021/C 58/01 "Orientamenti tecnici sull'applicazione del principio «non arrecare un danno significativo» a norma del regolamento sul dispositivo per la ripresa e la resilienza";

VISTI i principi trasversali previsti dal PNRR, quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), il principio di parità di genere e l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani;

VISTI gli obblighi di assicurare il conseguimento di target e milestone e degli obiettivi finanziari stabiliti nel PNRR;

VISTO il Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza, stabilendo gli indicatori comuni e gli elementi dettagliati del quadro di valutazione della ripresa e della resilienza, che prevede, in particolare, che "affinché il quadro di valutazione, compresi gli indicatori comuni, sia aggiornato in modo coerente e uniforme due volte l'anno, tutti gli Stati membri riferiscono alla Commissione due volte l'anno nell'ambito del semestre europeo sui progressi compiuti nella realizzazione dei piani per la ripresa e la resilienza, comprese le modalità operative, e sugli indicatori comuni."

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività connesse al monitoraggio del PNRR", predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che descrivono le funzionalità del sistema informativo "ReGiS" sviluppato dal Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato in attuazione dell'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178;

VISTO il documento "Sistema di Gestione e Controllo (Si.Ge.Co.) PNRR - Ministero della salute", adottato con Decreto del 29 luglio 2022;

VISTE le “Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori”, predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell’economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che contengono indicazioni procedurali per un corretto espletamento delle attività di controllo e rendicontazione delle spese e di Milestone & Target e di ogni altro adempimento previsto dalla normativa comunitaria e nazionale applicabile al PNRR, a norma dell’art. 8, punto 3, del decreto legge 77 del 31 maggio 2021, come modificato dalla legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 15 settembre 2021 “Modalità, regole e strumenti per il conferimento dei dati”;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 14 ottobre 2021, n. 21 “Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR”;

VISTO il Decreto interministeriale del 7 dicembre 2021 per l’adozione delle linee guida volte a favorire la pari opportunità di genere e generazionali, nonché l’inclusione lavorativa delle persone con disabilità nei contratti pubblici finanziati con le risorse del PNRR e del PNC;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 30 dicembre 2021, n. 32, recante “Guida operativa per il rispetto del principio di non arrecare danno significativo all’ambiente”;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 31 dicembre 2021, n. 33 “Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) – Nota di chiarimento sulla Circolare del 14 ottobre 2021, n. 21 - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR – Addizionalità, finanziamento complementare e obbligo di assenza del c.d. doppio finanziamento”

VISTA la Circolare MEF-RGS del 21 giugno 2022, n. 27 “Monitoraggio delle misure PNRR”;

VISTA la Circolare MEF-RGS dell’11 agosto 2022, n. 30 sulle procedure di controllo e rendicontazione delle misure PNRR;

VISTA la Comunicazione della Commissione 2014/C 198/01 “Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione” e s.m.i.;

VISTO il Regolamento (UE) n. 651/2014 della Commissione, del 17 giugno 2014, che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato;

VISTA la comunicazione della Commissione 2016/C 262/01 sulla nozione di aiuto di Stato di cui all’articolo 107, paragrafo 1, del trattato sul funzionamento dell’Unione europea;

VISTA la Comunicazione della Commissione del 19 marzo 2020, C(2020) 1863 “Quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell’economia nell’attuale emergenza della COVID-19”, da ultimo rettificata attraverso la comunicazione del 18 novembre 2021, C(2021) 8442 “Sesta modifica del quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell’economia nell’attuale emergenza della COVID-19 e modifica dell’allegato della comunicazione della Commissione agli Stati membri sull’applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato sul funzionamento dell’Unione europea all’assicurazione del credito all’esportazione a breve termine”;

VISTO il decreto del Ministro della salute 1° aprile 2022 che nella relativa tabella ha previsto ai punti 2.1.1 - proof of concept, 2.1.2 – tumori e malattie rare e 2.1.3 – malattie altamente invalidanti, la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 - del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all’innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica;

VISTO il 1° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia); VISTO il decreto direttoriale n. 27 del 2 novembre 2022, registrato con Visto n. 1054 dall’Ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l’art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione

generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

VISTO il decreto direttoriale del 1° marzo 2022, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 4 marzo 2022, al n. 247, con il quale il Dott. Gaetano Guglielmi è stato autorizzato, tra l'altro, all'esercizio del potere di spesa e l'ordine di servizio con il quale è stato delegato alla sottoscrizione delle convenzioni per i progetti risultati vincitori nel bando PNRR;

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma WorkFlow della ricerca in data 13 dicembre 2022 con il quale è stato comunicato che la valutazione della proposta progettuale ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

il Ministero della Salute (di seguito "Ministero"), in qualità di Amministrazione titolare, rappresentato dal dott. Gaetano Guglielmi/ – Direttore dell'Ufficio 3 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "DGRIC")

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Anna Flavia d'Amelio Einaudi** in qualità di legale rappresentante del **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano**, codice fiscale **07636600962** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **FRANCESCO DE COBELLI** (codice fiscale **DCBFNC66E18A794R**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12375905** dal titolo **Precision Medicine in patients with unresectable Cholangiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)**

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

1. Le premesse sono parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.
2. Fa altresì parte integrante e sostanziale della presente Convenzione, quale oggetto della stessa, il progetto di ricerca, i cui contenuti sono definiti ed eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione delle parti, senza necessità di espressa nuova sottoscrizione della presente Convenzione.

Art. 2 Soggetto attuatore/beneficiario e Principal Investigator

Il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator sono i responsabili dell'attuazione del progetto in questione e della regolarità delle relative spese ai sensi del bando e della normativa vigente.

1. È individuato quale Soggetto attuatore/beneficiario **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano** codice fiscale **07636600962**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **FRANCESCO DE COBELLI**, codice fiscale **DCBFNC66E18A794R**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12375905** dal titolo **Precision Medicine in patients with unresectable**

CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE), nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

Art. 4 Termini di attuazione del progetto, durata e importo della Convenzione

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20 maggio 2023, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER del progetto e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
 - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
 - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
 - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Direzione geniale della ricerca e dell'innovazione in sanità che dovrà essere restituito firmato digitalmente;

- g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **1.000.000,00€** (Euro **un milione/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
 6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
 7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
 8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

Art. 5 Obblighi del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator

1. Con la sottoscrizione della presente Convenzione, il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, per quanto di competenza, si obbligano a:
 - 1) assicurare il rispetto di tutte le disposizioni previste dalla normativa comunitaria e nazionale, con particolare riferimento a quanto previsto dal Reg. (UE) 2021/241 e dal D. L. n. 77 del 31/05/2021, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n. 108;
 - 2) garantire il rispetto di eventuali previsioni normative, orientamenti o istruzioni tecniche emanate dal Ministero della salute, dal Ministero dell'economia e delle finanze, dalla Commissione Europea ovvero da altri soggetti coinvolti nell'attuazione verifica e controllo delle azioni relative al PNRR, anche successivamente alla sottoscrizione della presente Convenzione;
 - 3) assicurare l'adozione di misure adeguate volte a rispettare il principio di sana gestione finanziaria secondo quanto disciplinato nel Regolamento finanziario (UE, Euratom) 2018/1046 e nell'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241, in particolare in materia di prevenzione e contrasto dei conflitti di interessi, delle frodi, della corruzione, del doppio finanziamento e di recupero e restituzione dei fondi che sono stati indebitamente assegnati;
 - 4) rispettare, a pena di sospensione o revoca del finanziamento in caso di accertata violazione, il principio di "non arrecare danno significativo" (DSNH) agli obiettivi ambientali a norma dell'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852, i principi trasversali previsti dal PNRR quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), la parità di genere, producendo dati relativi ai destinatari effettivi dei progetti anche disaggregati per genere (in relazione agli articoli 2, 3, paragrafo 3, del TUE, 8, 10, 19 e 157 del TFUE, e 21 e 23 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea), l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani ed eventuali ulteriori requisiti e condizionalità specifiche dell'investimento oggetto della presente Convenzione;
 - 5) adottare proprie procedure interne, assicurando la conformità ai regolamenti comunitari e a quanto indicato dal Ministero nella descrizione delle funzioni e delle procedure in essere dal Ministero;
 - 6) dare piena attuazione al progetto così come illustrato nel Programma di ricerca, ammesso a finanziamento dal Ministero, garantendo l'avvio tempestivo delle attività progettuali per non incorrere in ritardi attuativi e concludere il progetto nella forma, nei modi e nei tempi previsti, nel rispetto della tempistica prevista dal relativo cronoprogramma di attuazione e di sottoporre al Ministero le eventuali modifiche al progetto;

- 7) assicurare il rispetto della normativa vigente sugli aiuti di Stato;
- 8) assicurare il rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese e delle quote percentuali previste dall'Avviso per le varie voci di costo, che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economie riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero;
- 9) garantire, nel caso in cui si faccia ricorso alle procedure di appalto, il rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo n. 50/2016 e s.m.i.; rispettare, in caso di ricorso diretto ad esperti esterni all'Amministrazione, la conformità alla pertinente disciplina comunitaria e nazionale, nonché alle eventuali specifiche circolari/disciplinari che potranno essere adottati dal Ministero;
- 10) individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando il Ministero sugli stessi;
- 11) mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
- 12) effettuare i controlli ordinari di gestione e di regolarità amministrativo-contabile previsti dalla normativa vigente, e le verifiche sul conflitto di interessi, sul doppio finanziamento e quelle previste dalla normativa antiriciclaggio ("titolare effettivo");
- 13) utilizzare il sistema informatico "ReGiS, finalizzato a raccogliere, registrare e archiviare in formato elettronico i dati per ciascuna operazione necessari per la sorveglianza, la valutazione, la gestione finanziaria, la verifica e l'audit, secondo quanto previsto dall'art. 22.2 lettera d) del Regolamento (UE) 2021/241 e tenendo conto delle indicazioni che verranno fornite dagli organi competenti per il tramite del Ministero;
- 14) caricare sul portale Workflow della Ricerca e nel sistema "ReGiS" la documentazione tecnico scientifica sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
- 15) caricare sul sistema informativo "ReGiS" la documentazione atta a comprovare il corretto svolgimento dei controlli ordinari previsti dalla normativa vigente in merito alle procedure di gara espletate per l'aggiudicazione degli eventuali appalti o subcontratti e eventuali altra documentazione richiesta dalle Amministrazioni centrali deputate alla gestione complessiva del PNRR;
- 16) garantire la correttezza, l'affidabilità e la congruenza con il tracciato informativo previsto per l'alimentazione del sistema informativo "ReGiS" dei dati di monitoraggio riferiti al CUP Master e ai CUP delle singole Unità operative sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale, e di quelli che comprovano il conseguimento degli obiettivi dell'intervento quantificati in base agli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura e assicurarne l'inserimento con cadenza almeno bimestrale delle spese (nel termine massimo di 10 giorni successivi all'ultimo giorno del bimestre) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS", unitamente alla documentazione probatoria pertinente, salvo diversa comunicazione;
- 17) rispettare l'obbligo di indicazione del CUP su tutti gli atti amministrativo/contabili relativi al progetto e sui documenti collegati alle relative procedure di acquisto e fatturazione;
- 18) fornire tutte le informazioni richieste relativamente alle procedure e alle verifiche in relazione alle spese rendicontate conformemente alle procedure e agli strumenti adottati dal Ministero;
- 19) garantire la conservazione della documentazione progettuale in fascicoli cartacei e/o informatici per assicurare la completa tracciabilità delle operazioni - nel rispetto di quanto previsto all'art. 9, punto 4, del D.L. n. 77 del 31 maggio 2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 108/2021 - che, nelle diverse fasi di controllo e verifica previste dal sistema di gestione e controllo del PNRR, dovranno essere messi prontamente a disposizione su richiesta dell'Amministrazione centrale titolare di intervento PNRR, del Servizio centrale per il PNRR del MEF, dell'Unità di Audit, della Commissione europea, dell'OLAF, della Corte dei Conti europea (ECA), della Procura europea (EPPO) e delle competenti Autorità giudiziarie nazionali, autorizzando la Commissione, l'OLAF, la Corte dei conti e l'EPPO a esercitare i diritti di cui all'articolo 129, paragrafo 1, del regolamento finanziario (UE; EURATOM) 1046/2018;
- 20) facilitare le verifiche dell'Ufficio competente per i controlli del Ministero, dell'Unità di Audit, della Commissione europea e di altri organismi autorizzati, che verranno eventualmente effettuate anche attraverso controlli in loco;

- 21) assicurare che le spese del Progetto di ricerca non siano oggetto, anche parzialmente, di altri finanziamenti, contributi o agevolazioni a valere su fondi pubblici nazionali e/o comunitari (divieto del doppio finanziamento);
- 22) garantire la disponibilità dei documenti giustificativi relativi alle spese sostenute e ai target realizzati così come previsto ai sensi dell'articolo 9 punto 4 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108;
- 23) predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS" i relativi documenti riferiti alle procedure e i giustificativi di spesa e pagamento necessari ai controlli ordinari di legalità e ai controlli amministrativo-contabili previsti dalla legislazione nazionale applicabile, nel rispetto di quanto previsto dall'articolo 22 del Reg. (UE) n. 2021/241 e dell'art. 9 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108 la documentazione;
- 24) assicurare che tutte le spese rendicontate siano state effettuate entro il periodo di svolgimento del progetto e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;
- 25) inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento al Ministero tramite il portale Workflow della Ricerca e/o il sistema informativo "ReGiS" con allegata la rendicontazione dettagliata delle spese effettivamente sostenute e del contributo al perseguimento delle milestones e dei target associati alla misura PNRR di riferimento, unitamente ai documenti giustificativi appropriati secondo le tempistiche e le modalità riportate nei dispositivi attuativi;
- 26) garantire l'utilizzo di un conto corrente dedicato necessario per l'erogazione dei pagamenti e l'adozione di una contabilità separata o di un'apposita codificazione contabile e informatizzata per tutte le transazioni relative al progetto al fine di assicurare la tracciabilità dell'utilizzo delle risorse del PNRR;
- 27) assicurare, direttamente o attraverso le Istituzioni da esso dipendenti in cui saranno svolte le attività di ricerca, l'anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- 28) partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero.
- 29) garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che il Ministero riceva tutte le informazioni necessarie, relative alle linee di attività per l'elaborazione delle relazioni annuali di cui all'articolo 31 del Regolamento (UE) n. 2021/241, nonché qualsiasi altra informazione eventualmente richiesta;
- 30) conseguire il raggiungimento degli obiettivi dell'intervento, quantificati secondo gli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura PNRR di riferimento, e fornire, su richiesta dal Ministero, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
- 31) garantire il rispetto degli obblighi in materia di comunicazione e informazione previsti dall'art. 34 del Regolamento (UE) 2021/241 indicando nella documentazione progettuale che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicito riferimento al finanziamento da parte dell'Unione europea e all'iniziativa Next Generation EU (ad es. utilizzando la frase "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN"), riportando nella documentazione progettuale il logo dell'Unione europea e fornire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia web sia social, in linea con quanto previsto dalla Strategia di Comunicazione del PNRR;
- 32) fornire i documenti e le informazioni necessarie secondo le tempistiche previste e le scadenze stabilite dai Regolamenti comunitari e dal Ministero e per tutta la durata del progetto;
- 33) garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero sull'avvio e l'andamento di eventuali procedimenti di carattere giudiziario, civile, penale o amministrativo che dovessero interessare le operazioni oggetto del progetto, comunicare le irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie,

nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;

- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso, tenuto conto che, ai sensi dell'art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza "la comunicazione di informazioni per l'aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l'intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limiti del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno."

Art. 6 Procedura di monitoraggio e rendicontazione della spesa e dei target

1. Il **Ministero** con la presente convenzione rappresenta alla controparte che il monitoraggio tecnico-scientifico sarà svolto dalla Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
2. Il Soggetto attuatore-beneficiario, secondo le indicazioni fornite dal Ministero, deve registrare su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto nel sistema informatico "ReGiS" e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili a norma dell'art. 22 del Reg. (UE) 2021/241 da parte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) deve trasmettere i dati sull'avanzamento tecnico-scientifico del progetto tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema "ReGiS" corredata di documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili e delle verifiche sullo stato di avanzamento del progetto.
4. Il Soggetto attuatore-beneficiario, pertanto, dovrà inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema informatico "ReGiS", la richiesta rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento che dovranno essere formalmente trasmesse all'Unità di Missione del Ministero comprensiva dell'elenco di tutte le spese effettivamente sostenute nel periodo di riferimento, gli avanzamenti relativi agli indicatori di intervento/progetto con specifico riferimento alle milestones e ai target del PNRR. Tale richiesta dovrà essere corredata dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.
5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento del Soggetto attuatore/beneficiario, se afferenti ad operazioni estratte a campione, sono sottoposte, per il tramite del Sistema Informatico "ReGiS", alle verifiche, se del caso anche in loco da parte delle strutture deputate al controllo del Ministero.
6. Nello specifico, l'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero della Salute e eventuali altre amministrazioni coinvolte a diversi livelli di controllo eseguono le verifiche sulle procedure, sulle spese e sui target in conformità con quanto stabilito dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241 al fine di garantire la tutela degli interessi finanziari dell'Unione, la prevenzione, individuazione e rettifica di frodi, di casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché il recupero di somme erroneamente versate o utilizzate in modo non corretto.
7. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute svolge nel merito le funzioni di verifica tecnico-scientifica sullo stato di avanzamento del progetto in questione in coerenza con lo stato di rendicontazione delle spese.

Art. 7 Valutazione intermedia

1. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre trenta (30) giorni da tale termine, il Soggetto attuatore-beneficiario trasmette al Ministero tramite il portale Workflow della ricerca la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca - sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator - contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole unità operative, da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel progetto approvato. Tale relazione deve contenere una sintesi, a cura del Principal Investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori e l'apporto fornito da eventuali subcontraenti. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità, sarà caricata dal Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator all'interno del sistema informativo "ReGiS".
2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
3. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, ha facoltà di comunicare all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del medesimo Ministero, che sussistono le condizioni per non erogare le successive quote a rimborso, subordinandole all'esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale, qualora la relazione intermedia, all'esito dell'istruttoria, non sia considerata idonea a dimostrare che siano stati pienamente raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c), un dossier, qualora la relazione intermedia, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
 - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
 - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
 - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
 - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'aree del meridione
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali, in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali

- e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
 4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore/beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
 5. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

Il Soggetto attuatore-beneficiario, al fine dell'erogazione del finanziamento, deve trasmettere al Ministero della salute – Unità di missione per l'attuazione degli investimenti del PNRR, tramite il sistema "ReGiS" la rendicontazione economica corredata da certificato di verifica finanziaria, di cui al comma 2 dell'articolo 8 della presente convenzione, redatto in lingua inglese ed in italiano da parte di soggetti qualificati all'Audit a livello europea, che certifichi la correttezza della procedura di spese, la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

1. Le procedure di erogazione dei fondi su richiesta del Soggetto attuatore/beneficiario a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso all'Unità di missione del Ministero della salute seguono le specifiche modalità in conformità con quanto indicato nell'Avviso e di seguito riportate:
 - massimo 40% al momento della comunicazione, da parte del Soggetto beneficiario, dell'inizio dell'attività di ricerca, a titolo di anticipazione.
 - quota a rimborso per un ulteriore per massimo un complessivo pari all'80% dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, sulla base della presentazione delle richieste di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute dal Soggetto beneficiario, come risultanti dal sistema informatico di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
 - quota a rimborso residuale a saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, sulla base della presentazione della richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
2. A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Soggetto attuatore/beneficiario si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione.
3. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Al termine delle verifiche la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute comunicherà dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero Salute le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 3 mesi prima della scadenza del progetto, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia ovverosia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.

5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di 6 mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore-beneficiario e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca.
2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine ovvero dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 3 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità per il raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve darne preventiva comunicazione al Ministero.
3. Il Soggetto attuatore/beneficiario si impegna a garantire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia sul web che sui social media.
4. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.
5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa. L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo.
6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

Art. 14 Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
 - a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
 - b. mancato rispetto dei vincoli previsti dall'Avviso;
 - c. mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 5 della presente Convenzione;
 - d. mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
 - e. mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
 - f. mancata o ritardata presentazione - oltre il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto - della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - g. modifiche del progetto o variazioni nella distribuzione dei fondi tra le unità operative non autorizzate;
2. Il Ministero applica riduzioni finanziarie in misura variabile e/o consistenti nel mancato riconoscimento delle spese nei seguenti casi:
 - a. mancato rispetto dei criteri di ammissibilità di cui all'art. 10 dell'Avviso; spese eccedenti i massimali previsti per alcune categorie di spese dall'art. 10 dell'Avviso; costi delle pubblicazioni in cui non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - b. riduzione finanziaria nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca dalla quale risulti che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - c. riduzione finanziaria nella misura del 10% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
 - d. riduzione finanziaria nella misura del 20% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
 - e. riduzione finanziaria nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca privi della menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - f. riduzione finanziaria nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

Art. 15 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.
2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.

3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

1. Il Ministero potrà avvalersi della facoltà di risolvere la presente Convenzione qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non rispetti gli obblighi imposti a suo carico e, comunque, pregiudichi l'assolvimento da parte dello stesso Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria.

Art. 17 Diritto di recesso

1. Il Ministero potrà recedere in qualunque momento dagli impegni assunti con la presente Convenzione nei confronti del Soggetto attuatore/beneficiario qualora, a proprio giudizio, nel corso di svolgimento delle attività, intervengano fatti o provvedimenti che modifichino la situazione esistente all'atto della stipula della presente Convenzione o ne rendano impossibile o inopportuna la conduzione a termine.

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. Ai fini della digitalizzazione dell'intero ciclo di vita del progetto, tutte le comunicazioni con il Ministero della salute devono avvenire attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca, a disposizione del Soggetto attuatore-beneficiario e laddove necessario attraverso il sistema messo a disposizione dal Ministero dell'Economie e Finanze denominato "ReGiS".
2. Il Soggetto attuatore/beneficiario attraverso il proprio rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

1. Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art. 3 della Legge 13 agosto 2010, n. 136 e s.m.i..

Art. 20 Protezione dei dati personali

1. Nel corso dell'esecuzione delle attività oggetto della presente Convenzione, ciascuna delle Parti potrà trovarsi nella condizione di dover trattare dati personali riferibili a dipendenti e/o collaboratori dell'altra Parte, motivo per cui le stesse si impegnano sin d'ora a procedere al trattamento di tali dati personali in conformità alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati - GDPR) e successive norme nazionali di adeguamento.
2. Le Parti si impegnano a condurre le suddette attività di trattamento sulla base dei principi di correttezza, liceità, trasparenza e tutela della riservatezza dei soggetti interessati e per il solo ed esclusivo fine di perseguire le finalità di cui alla presente Convenzione, nonché degli eventuali obblighi di legge allo stesso connessi. Tali dati saranno trattati dalle Parti con sistemi cartacei e/o automatizzati - ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

Art. 21 Efficacia

1. La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, diventerà efficace per il Ministero a seguito della registrazione da parte degli organi di controllo.

Art. 22 Disposizioni Finali

1. Per quanto non previsto dalla presente Convenzione si rinvia alle norme comunitarie e nazionali di riferimento.

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i..

Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)

per il Ministero della salute

Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Anna Flavia d'Amelio Einaudi**, codice fiscale **DMLNFL82H62H501Z** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **FRANCESCO DE COBELLI**, codice fiscale **DCBFNC66E18A794R**

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12375905

Project topic: C2) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia

PI / Coordinator: De Cobelli Francesco

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

Proposal title: Precision Medicine in patients with unresectable Cholangiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab (PM-CARE)

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Diagnostica

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Clinical Oncology - CONC

Project Keyword 1: Clinical therapy trials including surgical intervention, chemotherapy, radiation therapy and radiopharmaceuticals, combined modality therapy, immunotherapy (antibody and cellular), vaccine and gene therapy, and therapy with biological response modifiers.

Project Request:

Animals: ☐

Humans: ☒

Clinical trial: ☒

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: precision medicine, combined treatment, radioembolization, cholangiocarcinoma, immunotherapy, immunogenicity

Declarations

In case of a Synergy grant application 'Principal Investigator'(PI) means 'corresponding Principal Investigator on behalf of all Principal Investigators', and 'Host Institution' means 'corresponding Host Institution'.

1) The Principal Investigator declares to have the written consent of all participants on their participation and on the content of this proposal, as well as of any researcher mentioned in the proposal as participating in the project (either as other PI, team member or collaborator).	☒
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	☒
3) The Principal Investigator declares that all parts of this proposal comply with ethical principles (including the highest standards of research integrity — as set out, for instance, in the European Code of Conduct for Research Integrity — and including, in particular, avoiding fabrication, falsification, plagiarism or other research misconduct).	☒
4) The Principal Investigator is only responsible for the correctness of the information relating to his/her own organisation. Each applicant remains responsible for the correctness of the information related to him and declared above.	☒

Personal data protection

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

The assessment of your grant application will involve the collection and processing of personal data (such as your name, address and CV), which will be performed pursuant to Regulation (EC) No 45/2001 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data. Unless indicated otherwise, your replies to the questions in this form and any personal data requested are required to assess your grant application in accordance with the specifications of the call for proposals and will be processed solely for that purpose. Details concerning the purposes and means of the processing of your personal data as well as information on how to exercise your rights are available in the privacy statement. Applicants may lodge a complaint about the processing of their personal data with the European Data Protection Supervisor at any time.

Abstract

According to the WHO, cancer is the second most frequent non-transmissible diseases (NTDS) with 9.3 million deaths per year (1). Risk factors include but are not limited to metabolic aspects, behavior and genetic predisposition. Underlying disease mechanisms is fundamental for correct treatment selection and patient management in high invasive and debilitating non-transmissible diseases. Even though overall disease burden of cancer may have decreased overall due to higher degree of awareness, the availability of high-quality healthcare and early diagnosis may become challenging in certain neoplasms. Cholangiocarcinoma is usually diagnosed at advanced stages due to non-specific presentation and is frequently refractory to chemotherapy, causing a massive impact on patients and their families. Surgery is currently the only curative treatment available to approximately 30% of patients. Recent experimental clinical data are giving new hope for unresectable disease: on one hand, addition of an anti-PD-L1, durvalumab, to conventional chemotherapy, increases over all survival (OS) and progression free survival (PFS) compared to chemotherapy; on the other hand, technological advances in locoregional treatment offer a potential for combination with systemic treatment. In particular, TARE (transarterial radioembolization) combines embolization properties of microspheres with the radiant effect of Yttrium-90, has therefore high potential as treatment option in a well-defined patient population. The combination interventional- and immune-oncology to standard of care creates the perfect substrate for synergistic mechanisms to fight tumor growth; in situ cell death following TARE elicits immune-mediated response, inflammatory response and biomarkers of oxidative stress and increase antigen presenting T-cells which an anti-PD-L1 can bind to and then standard of care can add on with its known effects. Crucial is the correct timing of these combination treatments in order to potentiate effects and personalized treatments which will be able to define correct sequencing for different tumor micro-environments. This personalized treatment scheme also aims at identify tissue and circulating biomarkers which can define patients that will benefit from this treatment by describing biological profiles of patients prior to and following treatment. The effect of systemic therapy and the potential systemic effect of locoregional treatment will be investigated through evaluation of potential biomarkers such as quantitative imaging parameters, low profile genetic sequencing, RNA expression, exosome sequencing and cytokine profiling to help define and stratify patients with higher response and better outcome.

In order to best review your application, do you agree that the above non-confidential proposal title and abstract can be used, without disclosing your identity, when contacting potential reviewers?

Yes

2 - Participants & contacts

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Ospedale San Raffaele - Milano	07636600962	Liver Center	Coordinator - UO 1		X
2 - AORN Antonio Cardarelli - Napoli	06853240635	Vascular and Interventional Radiology	Research Unit 2	X	X
3 - ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo	04114370168	Radiology	Research Unit 3		X
4 - AOU Pisana - Pisa	01310860505	Hepatobiliary Multidisciplinary	Research Unit 4		X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Cascinu Stefano	Ospedale San Raffaele - Milano	Principal Collaborator
2 - RATTI FRANCESCA	Ospedale San Raffaele - Milano	Co-PI
3 - canevari carla	Ospedale San Raffaele - Milano	Principal Collaborator
4 - MASI GIANLUCA	AOU Pisana - Pisa	Principal Collaborator
5 - Crocetti Laura	AOU Pisana - Pisa	Responsible UO-4
6 Under 40 - Giurazza Francesco	AORN Antonio Cardarelli - Napoli	Responsible UO-2
7 Under 40 - MARRA PAOLO	ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo	Responsible UO-3

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Cascinu Stefano				21/02/1959	M
2 - RATTI FRANCESCA	X			07/06/1984	F
3 - canevari carla				23/07/1972	F
4 - MASI GIANLUCA				16/07/1972	M
5 - Crocetti Laura				28/02/1974	F
6 Under 40 - Giurazza Francesco				03/11/1985	M
7 Under 40 - MARRA PAOLO				01/03/1987	M

Responsible who requests CE authorization: De Cobelli Francesco

Additional research collaborators under 40 to hire

Key Personnel Name	Operative Unit	Birth Date	Gender	Role in the project	Degree	Actual Pos. and Inst.
0 - ARUNDINE DARIO	AORN Antonio Cardarelli - Napoli	19/03/1991	M	Additional collaborator under 40	MD	Final year Specialization in Oncology
1 - Ronga Riccardo	AORN Antonio Cardarelli - Napoli	01/05/1990	M	Additional collaborator under 40	MD	Final year Specialization in Oncology

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Olgettina 60, 20132 Milan, Italy

PEC: dir.scientifica@hsr.postecert.it

Operative Unit Number 2:

Address: Via A. Cardarelli, 9, 80131, Napoli, Italy

PEC: aocardarelli@pec.it

Operative Unit Number 3:

Address: Piazza OMS, 1, 24127, Bergamo, Italy

PEC: ufficioprotocollo@pec.asst-pg23.it

Operative Unit Number 4:

Address: Via Roma, 67, 56126, Pisa, Italy

PEC: pec-aoupisana@legalmail.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: none

PEC: none

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: De Cobelli

First Name: Francesco

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Nationality: Italiana

Date of birth: 18/05/1966

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Bergamo

Official H index (Scopus or Web of Science): 47.0

Scopus Author Id: 7003492338

ORCID ID: 0000-0003-4014-3711

RESEARCH ID: AAC-6488-2022

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Liver Center

Street: Via Olgettina 60

Postcode / Cedex: 20132

Phone: +393477375123

Town: Milano

Phone 2: 0226432529

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in Radiology - CT and MRI in diagnosis and treatment of oncological diseases; radiological characterization of disease progression; interventional radiology.	1991	1995
Università degli Studi, Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1987	1991

Personal Statement:

Extensive experience in interventional and diagnostic oncology, with particular focus on identifying quantitative non-invasive imaging biomarkers of treatment response. He is a key participant in the multidisciplinary evaluations and discussion of patient feasibility and evaluation. He will be responsible for the research staff, submission of clinical protocol to EC, enrollment, planning and execution of locoregional treatments, disease staging and restaging- primary endpoint- as well as data evaluation. Final reporting and final evaluation of biological profile and non-invasive quantitative parameters to help define and stratify patients with better response and outcome.

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ospedale San Raffaele	Radiology Department	Milan, Italy	Director	2019	2025
European Cholangiocarcinoma Network	European Cooperation in Science& Technology (COST)	EU	Member - Group CA18122 - CHOLANGIOCARCINOMA	2021	2025
Università Vita-Salute San Raffaele	School of Medicine	Milan, Italy	Full Professor of Radiology	2015	2025
Università Vita-Salute San Raffaele	Clinical and experimental Medicine	Milan, Italy	Coordinator International PhD in Clinical and Experimental Medicine	2015	2025
Ospedale San Raffaele	Cancer Center	Milan, Italy	Steering Committee Member, Accreditation and Designation Program OECI	2020	2025
Ospedale San Raffaele	Radiology department	Milan, Italy	Head of Clinical and Experimental Radiology	2017	2025
European Society of Cardiovascular Radiology	NA	Member and Vice-President of the Executive Board	Member and President of the Executive Board	2017	2020

Other awards and honors

Current Executive Board Member&Vice-President of the Executive Board of Italian College of Interventional Radiology;editorial board member Cancers 2020-present;Reviewer of scientific journals such as European Radiology;Cardiovascular and Interventional Radiology; American Journal of Cardiology; European Journal of Radiology; JACC Cardiovascular Imaging; International Journal of Hyperthermia;Clinical Colorectal Cancer;past Member&Vice-President European Society of Cardiovascular Radiology,Vienna.

Other CV informations

His main fields of clinical and research activity include Magnetic Resonance and Abdominal Radiology, Interventional Radiology and an array of tumor specific evaluations.During the COVID-19 pandemic he was intricately and actively involved in research and evaluation. Dedicated to innovative diagnostic techniques for tissue characterization and response to treatment.Significant contribution in use of minimally invasive interventional therapeutic options and endovascular treatments in particular in liver disease. Evaluation of quantitative analyses and radiomic texture features as markers of tumor malignancy on CT, MRI and hybrid imaging and the use of AI as add on tools for describing disease characteristics, help in stratifying patients and predicting final outcome.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Initial chest radiographs and artificial intelligence (AI) predict clinical outcomes in COVID-19 patients: analysis of 697 Italian patients	Article	1770-1779	31	2021	10.1007/s00330-020-07269-8	32945968	41	L
CT-derived radiomic features to discriminate histologic characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors	Article	745-760	126	2021	10.1007/s11547-021-01333-z	33523367	21	L
Percutaneous Microwave Ablation Versus Cryoablation in the Treatment of T1a Renal Tumors	Article	76-83	43	2020	10.1007/s00270-019-02313-7	31451888	8	F

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Interreader variability in prostate MRI reporting using Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.1	Article	3383-3392	30	2020	10.1007/s00330-019-06654-2	32052171	30	L
Comparison between percutaneous and laparoscopic microwave ablation of hepatocellular carcinoma	Article	542-548	37	2020	10.1080/02656736.2020.1769869	32469252	5	L
Elective Embolization of Splenic Artery Aneurysms with an Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer Agent (Squid) and Detachable Coils	Article	1110-1117	31	2020	10.1016/j.jvir.2019.12.797	32249192	7	L
Ct radiomic features of pancreatic neuroendocrine neoplasms (panNEN) are robust against delineation uncertainty	Article	41-46	57	2019	10.1016/j.ejmp.2018.12.005	30738530	16	L
Percutaneous ablation techniques for renal cell carcinoma: current status and future trends	Review	21-30	36	2019	10.1080/02656736.2019.1647352	31537160	26	L
Preoperative multiparametric MRI of the prostate for the prediction of lymph node metastases in prostate cancer patients treated with extended pelvic lymph node dissection	Article	1969-1976	28	2018	10.1007/s00330-017-5229-6	29270644	30	L
Could early tumour volume changes assessed on morphological MRI predict the response to chemoradiation therapy in locally-advanced rectal cancer?	Article	555-563	73	2018	10.1016/j.crad.2018.01.007	29459138	14	L
Pre-treatment MDCT-based texture analysis for therapy response prediction in gastric cancer: Comparison with tumour regression grade at final histology	Article	129-137	90	2017	10.1016/j.ejrad.2017.02.043	28583623	43	L
Biomarkers from in vivo molecular imaging of breast cancer: pretreatment ¹⁸ F-FDG PET predicts patient prognosis, and pretreatment DWI-MR predicts response to neoadjuvant chemotherapy	Article	359-373	30	2017	10.1007/s10334-017-0610-7	28246950	10	L
Prospective comparison of MR with diffusion-weighted imaging, endoscopic ultrasound, MDCT and positron emission tomography-CT in the pre-operative staging of oesophageal cancer: Results from a pilot study	Article	NOT_FOUND	89	2016	10.1259/bjr.20160087	27767330	43	L
Prospective comparison of MR with diffusion-weighted imaging, endoscopic ultrasound, MDCT and positron emission tomography-CT in the pre-operative staging of oesophageal cancer: Results from a pilot study	Article	NOT_FOUND	89	2016	10.1259/bjr.20160087	27767330	32	L
Apparent diffusion coefficient value and ratio as noninvasive potential biomarkers to predict prostate cancer grading: Comparison with prostate biopsy and radical prostatectomy specimen	Article	550-557	204	2015	10.2214/AJR.14.13146	25714284	59	F

* Position: F=First L=Last C=Correspondent O=Other N=Not applicable

** Autocertificated

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Climbing the Everest of Lymph Nodes Staging in Cholangiocarcinoma: Close to the Peak?	Article	2186-2188	160	2021	10.1053/j.gastro.2021.02.005	33548232	1
Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer: an international multicenter study	Article	912-920	31	2020	10.1016/j.annonc.2020.04.003	32304748	78
Resectability and ablatability criteria for the treatment of liver only colorectal metastases: Multidisciplinary consensus document from the COLLISION trial group	Article	1-17	12	2020	10.3390/cancers12071779	NOT_FOUND	23
Treatment Guidance for Patients With Lung Cancer During the Coronavirus 2019 Pandemic	Review	1119-1136	15	2020	10.1016/j.jtho.2020.05.001	32422364	52
Treatment Guidance for Patients With Lung Cancer During the Coronavirus 2019 Pandemic	Article	1119-1136	15	2020	10.1016/j.jtho.2020.05.001	32422364	51
Colorectal liver metastases: Surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial	Article	NOT_FOUND	18	2018	10.1186/s12885-018-4716-8	30111304	76
MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis	Article	1767-1777	378	2018	10.1056/NEJMoa1801993	29552975	1241
Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver conditions: New advances in interventional oncology: state of the art	Article	NOT_FOUND	34	2017	10.1007/s12032-017-0903-8	28220346	32
Gastric cancer: texture analysis from multidetector computed tomography as a potential preoperative prognostic biomarker	Article	1831-1839	27	2017	10.1007/s00330-016-4540-y	27553932	74
Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: Tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients	Article	937-941	23	2012	10.1016/j.jvir.2012.04.027	22720894	18

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Associazione Italiana Ricerca contro il Cancro	Università Vita-Salute San Raffaele	2019	Programma di Ricerca 5 per Mille 2019 Id. 22737 2019-2025 Metastatic disease: the key unmet need in oncology - Second Edition - ADVANCED IMMUNE GENE AND CELL THERAPIES FOR LIVER METASTASES PI Maria Chiara Bonini	Collaborator	18.501.030,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC - Associazione Italiana Ricerca contro il Cancro	Università Vita-Salute San Raffaele	2020	IG 2019, Id. 23015: Prediction of response to neo-adjuvant Chemo-Radio-Therapy (nCRT) for esophageal cancer using a fully integrated PET/MRI.	Coordinator	449.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori
Ministero della Salute Ricerca Finalizzata	Ospedale San Raffaele	2017	PE-2016-02361273 Characterization of the primary prostate tumor phenotype and assessment of prostate cancer staging by using a hybrid fully integrated PET/MRI system, radiomics analysis, multitracers (68Ga-PSMA and 68Ga-Bombesin) PET and multiparametric MRI	Collaborator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_7_file.pdf
AIRC-Associazione Italiana Ricerca contro il Cancro	Fondazione Centro San Raffaele	2017	IG 2016 Id.18965 - Increasing the reliability of FDG-PET Radiomic features to predict the response to Radiotherapy	Collaborator	250.000,00	https://programmi5per mille.airc.it/wp-content/uploads/2021/03/All-B-_Elenco-dei-progetti-finanziati.pdf

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.3 CO-PI Profile

Last Name: RATTI
First Name: FRANCESCA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Co-PI

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 07/06/1984

Place of Birth: Vimercate

Official H index (Scopus or Web of Science): 27.0

Scopus Author Id:36935828400

ORCID ID:0000-0002-8108-9064

RESEARCH ID:AAB-2116-2019

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Liver Center

Street: Via Olgettina 60

Postcode / Cedex: 20132

Town: Milano

Phone:+393482411961

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Vita-Salute San Raffaele	Specialization / Specializzazione	General Surgery - GI surgery. Dissertation: Clinical and biological impact of the implementation of fast-track peri-operative programs in complex liver resections: a propensity score-based analysis between open and laparoscopic approach	2010	2016
Università Vita-Salute San Raffaele	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2004	2009

Personal Statement:

Dr. Ratti is a young researcher with more than ten years of experience in a high throughput academic cancer center with sound scientific and technical skills in clinical and translational research. She specializes in primary and secondary liver tumors in which he helps coordinate critical path activities based on a personalized medicine approach. She relies and supports novel high-impact advances with a dual perspective of collaboration network and best practices within the Institutions' Liver Center. She will help coordinate activities, in support to the PI, identify and enroll patients, aid in data evaluation and aid in creating a potential nomogram as well as final reporting of outcomes.

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ospedale San Raffaele	Hepatobiliary Surgery	Milan, Italy	Staff Surgeon	2015	2025
Ospedale San Raffaele	Emergency Department Internal Medicine	Milan, Italy	Consultant Surgeon	2015	2025

Other awards and honors

2019 -Young Surgeon Award, Under 35 - Premio Crucitti ,30th Congress SPGCI -Società Polispecialistica Italiana dei Giovani
Chirurghi; 2017 Winner of Clinical Fellowship in Minimally Invasive Surgery, Italian Society of Surgery; 2017 and 2016 Best Podium presentation, Italian Society of Surgery Congress; 2015: Award for Excellent Technique at Italian Society of Surgery Congres; 2014: Premio Bartolomeo Rizzi From AMB (Associazione Medici Brianza).

Other CV informations

Diploma Scuola Nazionale ACOI of Hepatic Surgery, Director: Prof. L.Capussotli (2012); ATLS certification (Advanced Trauma Life Support) (2012); Scientific Board member of SPIGC - Società Polispecialistica Italiana dei Giovani Chirurghi; WIS - Woman In Surgery; I Go MILS - Italian Group of Minimally Invasive Liver Surgery. Invited speaker > than 50 international or national Congresses. Co- or author of 166 peer reviewed documents and > 10 book chapters.

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Perihilar cholangiocarcinoma: are we ready to step towards minimally invasiveness?	Article	423-433	72	2020	10.1007/s13304-020-00752-3	32221907	14	F
Technical Insights on Laparoscopic Left and Right Hepatectomy for Perihilar Cholangiocarcinoma	Article	5191-5192	27	2020	10.1245/s10434-020-08647-8	32458326	7	F
Perihilar cholangiocarcinoma: are we ready to step towards minimally invasiveness?	Article	423-433	72	2020	10.1007/s13304-020-00752-3	32221907	15	F
Laparoscopic vs Open Surgery for Colorectal Liver Metastases	Article	1028-1035	153	2018	10.1001/jamasurg.2018.2107	30027220	39	F
Intraoperative monitoring of stroke volume variation versus central venous pressure in laparoscopic liver surgery: a randomized prospective comparative trial	Article	136-144	18	2016	10.1016/j.hpb.2015.09.005	26902132	20	F
Impact of ERAS approach and minimally-invasive techniques on outcome of patients undergoing liver surgery for hepatocellular carcinoma	Article	1243-1248	48	2016	10.1016/j.dld.2016.06.032	27522551	26	F
Impact of totally laparoscopic combined management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases on severity of complications: a propensity-score-based analysis	Article	4934-4945	30	2016	10.1007/s00464-016-4835-8	26944725	29	F

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Safety and feasibility of laparoscopic liver resection with associated lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-based case-matched analysis from a single institution	Article	1999-2010	30	2016	10.1007/s00464-015-4430-4	26194257	54	F
Learning curve of self-taught laparoscopic liver surgeons in left lateral sectionectomy: results from an international multi-institutional analysis on 245 cases	Article	3618-3629	30	2016	10.1007/s00464-015-4665-0	26572765	36	F
Laparoscopic major hepatectomies: current trends and indications. A comparison with the open technique	Article	157-167	67	2015	10.1007/s13304-015-0312-5	26133297	30	F
Strategies to Increase the Resectability of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Multi-center Case-Match Analysis of ALPPS and Conventional Two-Stage Hepatectomy	Article	1933-1942	22	2015	10.1245/s10434-014-4291-4	25564160	84	F
Defining indications to ALPPS procedure: Technical aspects and open issues	Article	41-49	66	2014	10.1007/s13304-013-0243-y	24343420	41	F

* Position: F=First L=Last C=Correspondent O=Other N=Not applicable

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.3 Research Collaborators n. 1

Last Name: Cascinu	Last name at birth:
First Name: Stefano	Gender: M
Title: Principal Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 21/02/1959	Place of Birth: Pesaro
Official H index (Scopus or Web of Science): 61.0	
Scopus Author Id: 35413975900	ORCID ID: 0000-0003-2215-0731 RESEARCH ID: G-2399-2017
Contact address	
Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Liver Center	
Street: Via Olgettina 60	
Postcode / Cedex: 20132	Town: Milano
Phone: +393471923455	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna	Specialization / Specializzazione	Radiation Therapy	1988	1992
Università di Ancona	Specialization / Specializzazione	Oncology	1985	1988
Università di Ancona	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery - Oncology	1979	1985

Personal Statement:

Professor Stefano Cascinu, is author of numerous papers on outcomes of different therapeutic regimens in selected patient populations with primary liver disease. He is core member of the Liver center's multidisciplinary team and will be responsible for identifying patients which can be included in the experimental systemic treatment regimen as Liver Center Oncology Head. He will counsel patients and inform them on study inclusion and outcome. He will oversee systemic treatment in all its phases and be responsible for oncological follow-up, selected variable data analysis and overall contribution to the final reporting of outcomes.

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ospedale San Raffaele	Cancer Center	Milan, Italy	Director of the Cancer Center	2019	2025
Università Vita-Salute San Raffaele	Oncology	Milan, Italy	Full Professor	2019	2025
Ospedale San Raffaele	Oncology	Milan, Italy	Head of Department of Medical Oncology	2019	2025
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia	Oncology	Modena, Italy	Full Professor	2015	2019
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia	Oncology	Modena, Italy	Head of Department of Medical Oncology	2015	2019
Italian Association of Medical Oncology (AIOM)	Oncology	Milan, Italy	President of the Italian Association of Medical Oncology	2011	2014
Università Politecnica della Marche	Oncology	Ancona, Italy	Director of Center of Cancer Genetics	2010	2015
Università Politecnica della Marche	Oncology	Ancona, Italy	Director of Postgraduate School in Oncology	2010	2015
Università Politecnica della Marche	Oncology	Bologna, Italy	Full Professor	2006	2015
Università Politecnica delle Marche	Oncology	Ancona, Italy	Head, Department of Medical Oncology	2002	2015

Other awards and honors

Principal Investigator of more than 400 GCP clinical trials on treatment solid tumors and 37 Grant efunded projects . 2011-2014: President, Italian Association of Medical Oncology; Educational Committee European Society of Medical Oncology (ESMO); Chairman ESMO guidelines Pancreatic Cancer; Member, technical-scientific committee of Cancer Research Institute, Romagna; 2012-2015: Technical-scientific committee of Italian Association of Cancer Research (AIRC) 2010-2014; CTS Fondazione Berlucci.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIFA	Fondazione Giscad per la Ricerca sui Tumori	2006	FARM6XB38F -Open-label randomized, parallel group, phase III, multicentric trial comparing two different sequences of therapy (IRINOTECAN/CETUXIMAB followed by FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 followed by IRINOTECAN/CETUXIMAB) in metastatic colorectal cancer patients treated with FOLFIRI/bevacizumab as first line chemotherapy	Coordinator	274.780,00	www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/13_CASCINU_STEFANO.zip

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: canevari	Last name at birth:
First Name: carla	Gender: F
Title: Principal Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 23/07/1972	Place of Birth: milano
Official H index (Scopus or Web of Science): 12.0	
Scopus Author Id: 6505946725	ORCID ID: 0000-0002-1288-1461 RESEARCH ID: 0
Contact address	
Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Liver Center	
Street: Via Olgettina 60	
Postcode / Cedex: 20132	Town: milano
Phone: +393477514746	Phone 2: 0226433812

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Milano-Bicocca	Specialization / Specializzazione	Nuclear Medicine	2001	2004
Università degli Studi di Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1992	1998

Personal Statement:

Dr. Canevari's clinical activity is mainly focused on diagnostic imaging with gamma emitting radioisotope, PET (PET/CT and PET/MRI) and radionuclide therapy liver cancer. She is a member of the multidisciplinary group, specialized in execution and evaluation of liver functional reserve using 99mTc-mebrofenin hepatobiliary single-photon emission computed tomography, treatment of liver cancer using Yttrium-90-loaded microspheres with Transarterial radioembolization (TARE) and SPECT imaging with 99mTc-macroaggregated albumin (MAA) in order to identify tumor-feeding vessels and extrahepatic shunting before TARE as well as simulation activities linked to this treatment. With this expertise she is a valuable collaborator for the proposed project.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Geriatrico Vergani e Bassi	Geriatry	Gorgonzola, Milan, Italy	Consulting physician	2015	2025
Ospedale San Raffaele	Nuclear Medicine	Milan, Italy	Staff physician	2004	2025
Roche S.p.A.	Medical Marketing	Monza, Italy	Medical Manager	2000	2001

Other awards and honors

2013 Università degli Studi, Insubria; II level Master in Senology; 2019 Università degli Studi di Pavia, II level Master in Clinical Nutrition

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC - Associazione Italiana Ricerca Contro il Cancro	Università Vita Salute San Raffaele	2019	IG 2019 n. 23015 - Prediction of response to neo-adjuvant Chemo-Radio-Therapy (nCRT) for esophageal cancer using a fully integrated PET/MRI	Collaborator	499.000,00	https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigatore-grant
AIRC- Associazione Italiana Ricerca contro il Cancro	Ospedale San Raffaele	2018	IG 2018 Id.21840 - Targeting the future of axillary staging in early breast cancer. A comparative study: sentinel node biopsy vs PET/MRI	Collaborator	450.000,00	https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigatore-grant
Ricerca Finalizzata - Ministero della Salute	Ospedale San Raffaele	2019	RF-2018-12368096 - Targeting the future of axillary staging in early breast cancer. A comparative study: sentinel node biopsy vs PET/MRI (extended by amendment) - total funded 502.000+447.000	Collaborator	949.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5127_listaFile_itemName_3_file.pdf

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: MASI

First Name: GIANLUCA

Last name at birth: GIANLUCA

Gender: M

Title: Principal Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: ITALIANA

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 16/07/1972

Place of Birth: Pisa

Official H index (Scopus or Web of Science): 41.0

Scopus Author Id: 7005105898

ORCID ID: 0000-0001-8329-8989

RESEARCH ID: AAJ-8388-2020

Contact address

Current organisation name: AOU Pisana - Pisa

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hepatobiliary Multidisciplinary

Street: via Roma 67

Postcode / Cedex: 56100

Town: Pisa

Phone: +393475334218

Phone 2: 050992452

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Univerisità di Pisa, Pisa, Italy	Specialization / Specializzazione	Oncology - Gastrointestinal Cancers	1998	2002
Università di Pisa, Pisa, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1993	1997

Personal Statement:

Director at a regional reference center for the treatment of liver tumors at Pisa's University teaching Hospital, member of the multidisciplinary team for the management of primary liver tumors, he evaluates patients with localized and locally advanced cholangiocarcinoma with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy or immunotherapy. Involved in clinical and translational research in gastrointestinal cancers for many years, especially in the fields of metastatic colorectal cancers and primary liver cancers he is PI or Co-I of several National and International trials in this topics. He will bring his expertise and knowledge to the treatment of this cancer, help in recruiting patients, oncological follow-up, and among other tasks, support the head of the UO for this project.

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AOU Pisana	Medical Oncology	Pisa, Italy	Director	2021	2025
AOU Pisana	Medical Oncology	Pisa, Italy	Medical Oncologist	2017	2021
Università di Pisa	Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery	Pisa, Italy	Associate Professor	2017	2025
AOU Pisana	Medical Oncology	Pisa, Italy	Coordinator of the Multidisciplinary Oncological Group of colorectal cancer	2016	2025
AOU Pisana	Medical Oncology	Pisa, Italy	Head of the Departmental Oncology Reference Center	2011	2025
Ospedale di Livorno	Medical Oncology	Livorno, Italy	Head of the Day Hospital Unit	2007	2009

Other awards and honors

1998: Research Fellow at Istituto Nazionale Tumori, Milan for Therapy of pulmonary neoplasms and Università di Pisa for Advanced colorectal cancer; Clinical and research activities at Ospedale Santa Chiara, 1998-2000

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Regione Toscana	Università di Pisa	2018	PROspective analysis of liquid BIOpsy in locally advanced rectal cancer.The PROBIO study	Collaborator	800.000,00	https://www.unipi.it/index.php/risultati-e-prodotti/itemlist/category/1490-i-progetti-finanziati-dalla-regione-toscana
Fondazione Imago7	Università di Pisa	2018	Validation of non-invasive chemistry imaging in human body (WP5: clinical part of the project named NICI: Non-Invasive Chemistry Imaging in the whole human body) - NICI	Collaborator	180.000,00	none
Amgen	Fondazione GONO	2017	Phase III randomized study of triplet mFOLFOXIRI plus panitumumab versus FOLFOX plus panitumumab as initial therapy for unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients: the TRIPLETE study.	Collaborator	1.188.000,00	none - http://gonogroup.org/wp-content/uploads/2018/07/esmoopen-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Roche	Fondazione ARCO	2011	Open-label phase II study of induction treatment with FOLFOXIRI plus bevacizumab followed by preoperative chemoradiotherapy plus bevacizumab in patients with locally advanced, resectable rectal cancer. TRUST Study	Collaborator	60.000,00	none
AIFA	Fondazione GONO	2006	An open-label, multicenter, randomized phase III study of second-line chemotherapy with or without bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients who have received first-line chemotherapy plus bevacizumab - BEBYP Study (BEBYP ASL607LIOM03 AIFA - FARM5C4FB4) EUDRACT 2007-002886-11	Collaborator	178.500,00	https://www.aifa.gov.it/ricerca-clinica-indipendente

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Crocetti

First Name: Laura

Last name at birth:

Gender: F

Title: Responsible UO-4

Nationality: Italiana

Date of birth: 28/02/1974

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Fivizzano

Official H index (Scopus or Web of Science): 29.0

Scopus Author Id:6602815450

ORCID ID:0000-0002-8160-0483

RESEARCH ID:K-6669-2019

Contact address

Current organisation name: AOU Pisana - Pisa

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hepatobiliary Multidisciplinary

Street: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Radiologia Interventistica - Ospedale di Cisanello - Via Paradisa 2

Postcode / Cedex: 56124

Town: Pisa

Phone:+393402305348

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Pisa	PhD	Health Technologies	2004	2006
Università di Pisa	Specialization / Specializzazione	Radiology	1999	2003
Università di Pisa	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1992	1998

Personal Statement:

Responsible for UO 4. Permanent member of the teaching hospitals' multidisciplinary team, Dr. Crocetti is Professor of Radiology and Director of the Master in Vascular Interventional Radiology and is an internationally recognized expert in minimally invasive treatments in particular intra-arterial therapies in liver tumors and ablation in solid tumors. She will be responsible for project coordination at the site, patient identification and enrollment in the multidisciplinary team for diagnostic workup and locoregional treatment in patients, data collection, sharing and will participate in overall data review.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università di Pisa	Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine - Division of Interventional Radiology	Pisa, Italy	Associate Professor	2017	2025
Università di Pisa	Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine - Division of Interventional Radiology	Pisa, Italy	Assistant Professor	2005	2017

Other awards and honors

CIRSE fellow & chairperson Standard of Practice Committee; Deputy Chairperson, ECIO (European Conference Interventional Oncology) 2022-23; Chairperson Elect, ECIO 2024-25; Section Editor Journal Cardiovascular and Interventional Radiology; Associate Editor Radiology (2012-2020); Liver Cancer Editorial Board. Author/co-author 85 articles and numerous book chapters; invited lecturer in more than 200 international conferences or courses.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Giurazza	Last name at birth:
First Name: Francesco	Gender: M
Title: Responsible UO-2	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 03/11/1985	Place of Birth: napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 20.0	
Scopus Author Id: 51863508700	ORCID ID: 0000-0002-9080-8833 RESEARCH ID: AFK-0125-2022
Contact address	
Current organisation name: AORN Antonio Cardarelli - Napoli	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Vascular and Interventional Radiology	
Street: via cardarelli 9	
Postcode / Cedex: 80131	Town: napoli
Phone: +393381499421	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Campus Bio-Medico, Rome, Italy	PhD	Biomedical Engineering	2016	2018
Università Campus Bio-Medico, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Radiology	2011	2016
Università Campus Bio-Medico, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2004	2010

Personal Statement:

Within the projects' aim of evaluating a combined treatment regimen to diminish progression, Dr. Giurazza will be in particular responsible for locoregional treatments described in this project at UO 2 which he will also coordinate. He propose the combined treatment for the specific patient population within multidisciplinary discussion (MD). Within this project, the group that he will coordinate will aid in defining disease progression, collect clinical, oncological and radiological data. The young researchers recruited will aid in data collection and generation of a customized case report form for the study; they will identify oncological patients which can be proposed for MD discussion collect patient data, evaluation and statistics.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Cardarelli	Vascular and Interventional Radiology	Naples, Italy	Staff Radiologist	2017	2025
Policlinico Universitario Campus Bio-Medico	Radiology	Rome, Italy	Consultant	2016	2017

Other awards and honors

ASN Associate Professor, October 2018-2024; CVIR Endovascular Reviewer Award 2020;2019 CIRSE European Board of Interventional Radiology certified;2018 Gunther Foundation CIRSE Grant ICCIR; 2019 .Prof. Domenico Grimaldi Award, Università delle Calabrie, PhD thesis; Rising Star Grant, European College of Radiology 2012, 2014, 2015; Università degli Studi di Pisa,II level Master's- Interventional Radiology; Secretary, Italian College of Interventional Radiology

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: MARRA

First Name: PAOLO

Last name at birth: MARRA

Gender: M

Title: Responsible UO-3

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 01/03/1987

Place of Birth: BERGAMO

Official H index (Scopus or Web of Science): 12.0

Scopus Author Id:56285129600

ORCID ID:0000-0003-4935-8110

RESEARCH ID:K-4745-2018

Contact address

Current organisation name: ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Radiology

Street: via Giovanni Maironi da Ponte 76

Postcode / Cedex: 24123

Town: Bergamo

Phone:+393402554660

Phone 2: 0226436103

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Radiology	2013	2018
Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2006	2012

Personal Statement:

Dr. Marra offers his expertise in locoregional treatments within the projects' aims to assess the potential role of a new combination therapy. A young, dedicated interventional radiologist in adult and pediatric patients with more than 1000 interventions over the last 2 years. Member of numerous multidisciplinary teams in UO-3, which he will coordinate related to the experimental protocol, such as perform diagnostic and interventional assessments and treatments, cooperate with oncologists at the UO for patient enrollment, data collection, follow-up as well as be responsible for evaluation of primary end-point of study participants at the site. He will share data with the Principal Investigator. His excellent interventional expertise will prove instrumental to achieve the proposed aims.

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Papa Giovanni XXIII	Radiology	Bergamo, Italy	Staff Radiologist	2019	2025
Ospedale San Raffaele	Radiology	Milan, Italy	Staff Consultant	2018	2019

Other awards and honors

2012 Magna cum laude and Honorable Mention in Medicine degree; 2015 Magna cum laude award winner at ECR 2015 for the electronic poster entitled: Preclinical MRI and US to detect and monitor the development of early pancreatic alterations and pancreatic tumors in a transgenic mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA); 2015 Onsite Best Scientific Paper Presentation in the ECR session SS1901a; Tutor, School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Bando Giovani Ricercatori GR-2018-12366897	IRCCS Ospedale San Raffaele,	2018	Definition of radiological and endocrine/metabolic/inflammatory biomarker(s) to identify high-grade dysplasia/invasive carcinoma in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas	Collaborator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5127_listaFile_itemName_1_file.pdf

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.9 Additional Research Collaborators n. 2 - Under 40 to hire

Last Name: ARUNDINE	Last name at birth:
First Name: DARIO	Gender: M
Title: Additional collaborator under 40	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 19/03/1991	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0	
Scopus Author Id: 57222258979	ORCID ID: 0000-0003-0954-7857 RESEARCH ID: none

Contact address

Current organisation name: AORN Antonio Cardarelli - Napoli
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Vascular and Interventional Radiology
Street: Via Antonio Cardarelli 9
Postcode / Cedex: 80131
Phone: 00393662411625
Town: Napoli
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	Specialization / Specializzazione	Oncology	2017	2022
Università degli Studi di Napoli Federico II	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2011	2017

Personal Statement:

Young oncologist willing to learn and aid in ameliorating patients' lives with innovative therapies. He start his young career as Co-I in CeLeBrate Trial for the site. Dedicated to clinical research, he will bring new insights to potential innovative strategies which may become standard of care. Data collection, patient recruitment and creation of an innovative data collection form as well as aiding in statistical evaluation.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Cardarelli	Oncology	Naples, Italy	Contractor end 2022	2019	2022

Other awards and honors

None to date

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.10 Additional Research Collaborators n. 3 - Under 40 to hire

Last Name: Ronga	Last name at birth: Ronga
First Name: Riccardo	Gender: M
Title: Additional collaborator under 40	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 01/05/1990	Place of Birth: Mugnano di Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0	
Scopus Author Id: 0	ORCID ID: 0
	RESEARCH ID: 0

Contact address

Current organisation name: AORN Antonio Cardarelli - Napoli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Vascular and Interventional Radiology

Street: Via Antonio Cardarelli 9

Postcode / Cedex: 80131

Phone:+393382938214

Town: Napoli

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	Specialization / Specializzazione	Oncology	2018	2022
Università degli Studi di Napoli Federico II	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2012	2018

Personal Statement:

Young oncologist willing to learn and aid in ameliorating patients' lives with innovative therapies. Dedicated to clinical research, he is involved in clinical trials as sub investigator, Gim Biometa, Gim poster, A-BRAVE trial for breast cancer; Celebrate and Luminance for Lung cancer. He will aid identifying patients, data collection, patient recruitment and creation of an innovative data collection form as well as aiding in statistical evaluation.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Cardarelli	Oncology	Naples, Italy	Contractor ends 2022	2019	2022

Other awards and honors

Abstract at ESMO 2021 - High Neutrophils-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Poor Survival of High-PD-L1-expressing metastatic Non Small Cell Lung Carcinoma Patients Undergoing First Line Immunotherapy with Pembrolizumab

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	0

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
ARUNDINE DARIO	Folinic acid in colorectal cancer: Esquire or fellow knight? Real-world results from a mono institutional, retrospective study	Article	221-229	12	2021	10.18632/ONCOTARGET.27872	33613849	0	O
Ronga Riccardo	High Neutrophils-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Poor Survival of High-PD-L1-expressing metastatic Non Small Cell Lung Carcinoma Patients Undergoing First Line Immunotherapy	ABSTRACT	S1373-S1464	32	2021	10.1016/S0923-7534(21)04849-3	none	0	O
canevari carla	Prone 18F-FDG PET/CT changes diagnostic and surgical intervention in a breast cancer patient: Some considerations about PET/CT imaging acquisition protocol	Article	506-509	39	2015	10.1016/j.clinimag.2014.11.005	25620014	5	F
MARRA PAOLO	Biliary complications in pediatric liver transplantation: findings of percutaneous transhepatic cholangiography in a large single-center cohort	Online ahead of print	NOT_FO UND	NOT_FO UND	2022	10.1007/s00247-021-05278-3	35107594	0	C
canevari carla	Combining Laparoscopic Liver Partitioning and Simultaneous Portohepatic Venous Deprivation for Rapid Liver Hypertrophy.	Article	525-529	33	2022	10.1016/j.jvir.2022.01.018	35489784	0	O
Giurazza Francesco	Scrubbing needles: a simple and costless technique to improve needle tip visibility during US-guided liver interventions.	Article	73-78	25	2022	10.1007/s40477-021-00561-3	33565051	1	F
Cascinu Stefano	Nab-paclitaxel/gemcitabine combination is more effective than gemcitabine alone in locally advanced, unresectable pancreatic cancer ¿ A GISCAD phase II randomized trial	Article	422-429	148	2021	10.1016/j.ejca.2021.02.023	33812334	4	F
Cascinu Stefano	Effects of Metformin and Vitamin D on Clinical Outcome in Cholangiocarcinoma Patients	Article	292-299	99	2021	10.1159/000512796	33626532	2	L

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MARRA PAOLO	CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Primary and Secondary Lung Tumours	Standard of Practice Guidelines	667-683	43	2020	10.1007/s00270-020-02432-6	32095842	21	O
MASI GIANLUCA	Individual patient data meta-analysis of folfoxiri plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer	Article	3314-3324	38	2020	10.1200/JCO.20.01225	32816630	50	O
MASI GIANLUCA	Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, rando	Article	497-507	21	2020	10.1016/S1470-2045(19)30862-9	32164906	102	O
MASI GIANLUCA	Yttrium-90 Radioembolization in Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Results of a Multicenter Retrospective Study	Article	1305-1314	43	2020	10.1007/s00270-020-02569-4	32642986	16	O
Giurazza Francesco	Preliminary analysis of ultrasound elastography imaging-based thermometry on non-perfused ex vivo swine liver	Article	69-75	23	2020	10.1007/s40477-019-00407-z	31541360	4	F
RATTI FRANCESCA	Perihilar cholangiocarcinoma: are we ready to step towards minimally invasiveness?	Article	423-433	72	2020	10.1007/s13304-020-00752-3	32221907	15	F
Crocetti Laura	Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: Validation of the Milan Prognostic Score	Article	2028-2032	31	2020	10.1016/j.jvir.2020.06.027	33121865	2	O
Cascinu Stefano	The prognostic nutritional index predicts survival and response to first-line chemotherapy in advanced biliary cancer	Article	704-711	40	2020	10.1111/liv.14314	31773848	24	O
MASI GIANLUCA	Rechallenge for Patients with RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer with Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial	Article	343-350	5	2019	10.1001/jamaoncol.2018.5080	30476968	138	O

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano		Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MASI GIANLUCA	Total neoadjuvant approach with FOLFOXIRI plus bevacizumab followed by chemoradiotherapy plus bevacizumab in locally advanced rectal cancer: the TRUST trial	Article	32-41	110	2019	10.1016/j.ejca.2019.01.006	30739838	13	F
RATTI FRANCESCA	Perioperative and Long-Term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Lymphadenectomy for Biliary Tumors: A Propensity-Score-Based, Case-Matched Analysis	Article	564-575	26	2019	10.1245/s104018-6811-0	30276646	32	F
Cascinu Stefano	The A.L.A.N. score identifies prognostic classes in advanced biliary cancer patients receiving first-line chemotherapy	Article	84-90	117	2019	10.1016/j.ejca.2019.05.030	31276980	9	O
Giurazza Francesco	Safety and effectiveness of ultrasound-guided percutaneous transhepatic biliary drainage: a multicenter experience	Article	437-445	22	2019	10.1007/s40477-019-00399-w	31368040	14	F
Crocetti Laura	Response Assessment by Volumetric Iodine Uptake Measurement: Preliminary Experience in Patients with Intermediate-Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Radioembolization	Article	1373-1383	41	2018	10.1007/s00270-018-1962-8	29654507	3	O
Crocetti Laura	The ten commandments of hepatic radioembolization: expert discussion and report from Mediterranean Interventional Oncology (MIOLive) congress 2017	Article	4014-4021	21	2017	NOT_FOUND	29028102	9	O
canevari carla	Targeted radionuclide therapy: Frontiers in theranostics	Article	1750-1759	22	2017	10.2741/4569	28410143	6	O
MARRA PAOLO	Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver conditions: New advances in interventional oncology: state of the art	Article	NOT_FOUND	34	2017	10.1007/s12032-017-0903-8	28220346	33	C
MARRA PAOLO	Pre-treatment MDCT-based texture analysis for therapy response prediction in gastric cancer: Comparison with tumour regression grade at final histology	Article	129-137	90	2017	10.1016/j.ejrad.2017.02.043	28583623	40	O

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano		Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
canevari carla	Biomarkers from in vivo molecular imaging of breast cancer: pretreatment ¹⁸ F-FDG PET predicts patient prognosis, and pretreatment DWI-MR predicts response to neoadjuvant chemotherapy	Article	359-373	30	2017	10.1007/s10334-017-0610-7	28246950	10	O
Cascinu Stefano	The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review	Review	19-26	51	2016	10.1016/j.ctrv.2016.10.005	27838401	123	L
MARRA PAOLO	Chemoembolization with drug eluting beads preloaded with irinotecan (DEBIRI) vs doxorubicin (DEBDOX) as a second line treatment for liver metastases from cholangiocarcinoma: A preliminary study	Article	NOT_FO UND	89	2016	10.1259/bjr.20160247	27558984	7	O
Giurazza Francesco	Temperature monitoring during radiofrequency ablation of liver: In vivo trials	Article	344-347	2016-October	2016	10.1109/EMBC.2016.7590710	28268347	35	O
Giurazza Francesco	Temperature monitoring during microwave ablation in ex vivo porcine livers	Article	1699-1705	41	2015	10.1016/j.ejso.2015.08.171	26433708	46	O
Crocetti Laura	Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma	Review	43-58	262	2012	10.1148/radiol.11110144	22190656	264	F
Crocetti Laura	Chemoembolization of hepatocellular carcinoma	Article	3-11	30	2013	10.1055/s-0033-1333648	24436512	129	L
RATTI FRANCESCA	Hilar cholangiocarcinoma: Preoperative liver optimization with multidisciplinary approach. Toward a better outcome	Article	1388-1396	37	2013	10.1007/s00268-013-1980-2	23494083	28	F

* Position: F=First L=Last C=Correspondent O=Other N=Not applicable

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	Yes
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	No
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	Yes
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	No
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	Yes
7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

I confirm that I have taken into account all ethics issues described above and that, if any ethics issues apply, I will complete the ethics self-assessment and attach the required documents.

☒

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

4 - Call-specific questions

Eligibility	
I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria.	☒
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	☒
Data-Related Questions and Data Protection (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)	
For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.	☒
Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non- confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?	☒
The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	☒
The Ministry of Health occasionally could contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	☒
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description

Personalized treatment options with documented efficacy in patients with cholangiocarcinoma(CCA) are still not available due to the complex and heterogenous molecular pathogenesis which have not been holistically described. Disease models have limited reproducibility; underlying chronic cholestatic disease, chronic inflammation and risk factors contribute to the complexity and diversity of tumor microenvironment. Although novel systemic therapeutic agents show improvement compared to standard-of-care chemotherapy, a significant percentage of patients still does not respond to treatment, maybe due to molecular/immunologic features which confer resistance. Local treatment prior to systemic therapy has shown ability

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

to induce subtle changes in tumor microenvironment and systemic immunity results in improved outcome. Detailed evaluations patients undergoing such combinations may allow a better understanding of tumor pathophysiology as well as the optimization of combined treatment schemes.

Background / State of the art

Complex and heterogeneous malignancies such as cholangiocarcinoma, represent a truly unmet medical need due to their aggressive nature, limited treatment options, and poor prognosis.

Underlying risk factors such as chronic cholestatic and liver diseases, chronic inflammation and bile stasis and risk factors, identified within the 2030 sustainable goals, such as other inflammatory diseases, Platyhelminthes infestation, tobacco use, high alcohol consumption, obesity, are important for correctly defining disease. Diagnosis occurs in many cases when the disease is advanced, in particular in younger patients <45 years of age causing a quick decrease in quality of life and a tremendous impact on the family of these patients. Intrahepatic cholangiocarcinoma is one of the two main primary liver tumors representing 14.9 % of primary liver tumors derived from 95 country registries (2). Transarterial radioembolization (TARE) consists in localized tumor irradiation through the intra-arterial delivery of Yttrium-90-loaded microspheres; it combines the embolization properties of the microspheres with the radioactive effect delivered locally. Locoregional treatments have proven to induce anti-tumor immune response via immunogenic cell death. Locally treated tumor tissue is left in place, releases tumor-associated antigens and danger-associated molecular peptides originating from dead or dying cancer cells which promote the activation of antigen presenting cells and anti-tumor CD8+T cells.

Description and distribution of activities of each operating unit

Multidisciplinary discussion and collegial decisions will characterize activities at each of the four reference centers for treatment of hepatobiliary malignancies. The centers have previously collaborated for both research and educational activities fosters the correct execution of this project with high quality and extensive experience in the field. All collaborators and support staff involved have an extensive background in the described activities and strongly believe in the execution of this project to respond to a highly unmet clinical need in this patient population. The Principal investigator UO1 is an international Center of Excellence and the largest teaching hospitals in Northern Italy. Its Liver Center for the diagnosis and cure of hepatobiliary malignancies comprises high-class experts in the field of interventional radiology, oncology, surgery and histopathology as well as in-house center for the study of genetics, and radiomic evaluation. The coordinating UO1 is the overall driver of this research project and will enroll patients, perform locoregional treatments, oncological drug delivery, follow-up, assessment of primary and secondary objectives, collect and evaluate statistical analysis as well as additional biostatistical evaluation for the development of a predictive nomogram/tool. Management and acting sponsor for clinical trial regarding project, preparing documentation, submission to Ethics Committee and approval from designated Authority. Involved in all tasks, UO 1 has an established experience in molecular diagnostics and personalized therapy, which are part of the routine practice. Dr. Francesco Giurazza will be responsible for coordinating activities at UO 2 in Naples, reference center for Southern Italy for the treatment of liver diseases, both locoregional as well as oncological, will identify and enroll patients following multidisciplinary discussion, perform interventional diagnostic and TARE treatment, coordinate activities of the two under 40 researchers to be hired as per this call, to support in data collection and evaluation, and create an ad hoc dedicated electronic case report form for data collection for the project. UO 3, Dr. Paolo Marra, and UO 4, Prof. Laura Crocetti and Prof. Gianluca Masi will identify and enroll patients that meet inclusion criteria within each of their multidisciplinary departments, perform diagnostic and interventional treatments, follow-up and evaluation of primary and secondary endpoints for locally enrolled patients.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

The aim is to obtain information regarding the efficacy primary endpoint overall response rate according to mRECIST (7) and safety of this novel combination of locoregional treatment, radioembolization, followed by an association of standard of care chemotherapy with Cisplatin and Gemcitabine and durvalumab in patients with liver predominant unresectable

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

intrahepatic cholangiocarcinoma. Patient population: Single arm study. Eligible patients with radiological suspect and histological proven iCCA, not previously treated with systemic or surgical therapies, with a preserved liver function (Child-Pugh Class A; MELD score<10; adequate heart, lung and renal function, ECOG $\leq$ 2(all criteria will be specifically detailed) and no technical contraindications to TARE, as confirmed by pre-procedural angiography and scintigraphy, will be enrolled. Patients have to be able to provide written informed consent for study participation. Patient inclusion and additional evaluations needed for potential inclusion will be discussed in multidisciplinary team at the Liver Center and procedures illustrated to the candidates. Pre-procedural work up will include clinical evaluation, imaging evaluation (including CT scan, MRI with hepatospecific contrast agent, total body 18F-FDG PET), cardiac evaluation, hematology and biochemistry (including organ functional exams, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19.9, and a-fetoprotein) as baseline. Ultrasound guided biopsy will also be performed; one sample for FFPE diagnostic purposes, one sample in NaCl frozen fresh (-70°C)for genomic evaluation and one for additional analysis. Subjects will receive TARE on day 0. One to 14 days before performing TARE, an angiographic evaluation combined with 99mTc-macroaggregated albumin (MAA) scanning will be performed in order to identify tumor-feeding vessels and to detect any extrahepatic shunting to the lung or gastrointestinal tract. Prophylactic embolization of all extrahepatic vessels will be performed to avoid extrahepatic deposition of MAA and prevent TARE side effects. TARE treatment will be segmental or lobar depending on angiographic findings. On day 21, patients will begin with standard of care chemotherapy-gemcitabine and cisplatin(GemCis)- plus durvalumab; on day 28 they will receive GemCis. This cyclic scheme will be repeated every 21 days until primary endpoint evaluation. Personalized dosimetry will be obtained for each patients with individualized optimization of radioactive dose to be administered during TARE (8).Garin et al. (9) showed that absorbed doses ≥ 205 Gy were predictive of tumor response, disease-free survival and OS in patients with HCC;150 Gy did not account for any response (10). Patients will undergo imaging (CT scan) one month after TARE as per normal clinical follow-up.Interim radiological response (ORR) to combined treatment will be repeated at three (interim analysis) and six months according mRECIST 1.1 and RECIST criteria.At three months an additional biopsy will be performed to assess tumor microenvironment. Blood samples will be collected at baseline for genomic and immune profiling, prior to each of the first three systemic therapeutic cycles for immunological studies, and finally at 3 months. Additional time points will be added as deemed necessary by the MD team. Patients will be monitored throughout treatment for adverse events. The primary efficacy endpoint of the study is overall response rate (ORR) at 6 months according to mRECIST;secondary endpoints include Disease Free Survival and Quality of Life questionnaires. Censored overall survival will be recorded at study completion. Based on interim data from the ongoing clinical trial TOPAZ-1,we want to achieve at least 60% ORR at 6 months after TARE. The study will have 95% power to differentiate undesirable RR (30%) vs desirable RR of 60% (al-error 0.05).Using Simon's two stage design, 33 patients will be enrolled; 20 who do not progress at 6 mo will be successful.

Specific aim 2

The biological profile of patients prior to and following locoregional treatment and the effect of systemic therapy will be characterized and potential biomarkers will be investigated to identify patients with higher response and better outcome. We will evaluate the efficacy of this novel treatment scheme and its relationship to tumor microenvironment. Data suggest that an inflammatory status in biliary tract cells could promote neoangiogenesis and malignant transformation of cholangiocytes, with cytokines and growth factors assuming the main role in promoting carcinogenesis through the damage of mismatch repair genes, tumor suppressor genes and oncogenes (11-14). Cytokines activate nitric oxide synthase with the consequent production of reactive nitrogen oxide species that could damage DNA (15-18). Tumor microenvironment also plays an important role in promoting angiogenesis, invasion and metastasis and increased tumor perfusion could improve the beneficial role of immunotherapy following TARE. The relationship between chronic inflammation and the development of biliary tract cancer has led to extensive research in the field of immunology. The role of the immune system and its interaction with other carcinogenesis pathways, such as the neoangiogenic pathways is cardinal. Tay et al. hypothesized that CD4+ lymphocyte activation by immune checkpoint blockade induced vessel normalization and reduced vascular permeability, resulting in a decrease in tumor progression (19). Cancer progression partly depends on defective immune surveillance, and the presence of tumor infiltrating T lymphocytes (TILs) was associated with better prognosis of

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

several malignancies (20). Neoadjuvant chemoradiation can induce immunogenic cancer cell death and stimulate tumor-specific immune responses (21). Although cancer cells can express different types of shared non-mutated tumor associated antigens which are recognized by T cells, strong targets of cancer-reactive T cells are unique tumor neoantigens (TNA) originating from cancer-derived nonsynonymous somatic mutations in DNA coding for neopeptides, which are processed and presented by the malignant cells, but not by the patient healthy tissues (22,23). Cancer progression associates with suppression of tumor-specific immunity by several mechanisms, which can be therapeutically overcome to reinstate proficient disease control, shown by the recent success of immunotherapy by monoclonal antibodies that block inhibitory immune-checkpoint molecules (24), or with transferred T cells enriched for tumor specificities (25). Baseline tumor biopsy will be collected to a) confirm diagnosis, b) define baseline tumor mutational burden and c) immune microenvironment landscape by whole exome sequencing (WES) and RNAseq of tumor biopsies. Tumor biopsy will be performed again at three months from start of treatment. Routine histological evaluation for confirmation of diagnosis (baseline sample alone), molecular profiling using NGS analyses (Foundation One), multiplex gene expression analysis of 770 genes from different immune cell types, including checkpoint inhibitors, adaptive and innate immune response, applying Nanostring technology (nCounter® PanCancer) will be performed (26). Depending on gene expression, results we will then be validated with multiple immunohistochemistry (CD3, CD20, CD4, CD8, CD68, CD163, FOXP3, T-bet, GATA3, IFNAR, PDL1), and investigate, single markers exhaustion (CTLA4, PD1, TIGIT, TIM3, 2B4, LAG3, BTLA, CD39, Eomes, T-bet). Recent studies have shown rising incidence and mortality in patients with iCCA with distinct histological subtypes (27). We will evaluate the subtype of cholangiocarcinoma (according to WHO 2019) and the grading of the lesion in the biopsy. We will also try to assess tumor mutational burden on circulating DNA at baseline and at three months. Immune landscape on plasma samples will be studied the study by high-dimensional multiparametric flow cytometry.

Specific aim 3

Develop predictive models relating imaging features to pathology, therapeutic response and clinical outcome. Evaluate quantitative non-invasive radiological based parameters biomarkers using conventionally available software to extract quantitative data to predict treatment response as well as computational radiomic models. Preliminary evidence that texture features may have prognostic value following treatment have been studied in the main other primary hepatic malignancy, hepatocellular carcinoma [85-87]. Pre-TARE CT texture could quantify vascularization and homogeneity of iCCA architecture, providing clinical information for identifying ideal TARE candidates [89]. Radiomics enables extraction of high-throughput quantitative imaging features beyond inspections of naked human eyes and converting encrypted medical imaging into minable numerical data. Combined with clinical, pathological, or genetic information, radiomics would help in treatment efficacy evaluation. Besides hepatic malignancies, radiomics also showed potential in characterization of liver diffuse diseases including fatty liver diseases and liver fibrosis; our aim is to identify radiomic parameters extracted from CT images. For each patient, a Volume of Interest (VOI) will be obtained by means of semi-automated segmentation, manually refined. The feature extraction will be carried out using a specific radiomics program. First-order statistics (histogram-based features) will be derived using the histogram-based method, mean, skewness and kurtosis. The second-order statistics will be evaluated. The multicenter effect for textural features due to different scanners will be adjusted using the ComBat procedure, a validated harmonization procedure which retains biological variations not related to a center effect, providing more reliable results of findings. The methods for feature selection will predict filter-based, wrapper-based, and model-embedded method.

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> accessed, May 4, 2022;
2. 10.1016/j.ejca.2021.11.023; 3. 10.1097/RLU.0000000000000904; 4. 10.1016/j.jvir.2019.03.018;
5. 10.1097/RLU.0000000000000904; 6. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 378 presented January 21, 2022; 7. 10.5009/gnl19197; 8. 10.2967/jnumed.114.145177; 9. 10.2967/jnumed.111.094235;
10. 10.1097/MD.0000000000000945; 11. 10.1016/j.bbdis.2017.07.024; 12. 10.1155/2012/630543; 13. 10.1038/s41575-020-0310-z; 14. 10.3390/app9071393; 15. 10.1089/ars.2017.7351; 16. 10.4292/wjgpt.v7.i3.353; 17. 10.1016/j.jss.2009.09.019; 18. 10.3390/antiox9121279; 19. 10.1038/s41417-020-0183-x; 20. 10.1038/nrc3245; 21. 10.1126/science.aaa4971; 22. 10.1007/s00262-014-1599-7; 23. 10.1136/gutjnl-2015-309453; 24.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

/1078-0432.CCR-14-0433; 26. <https://nanosttring.com/products/ncounter-assays-panels/oncology/pancancer-immune-profiling><https://doi.org/> accessed May 6, 2022;

27. 10.1016/j.jhepr.2021.100226; 28. 10.1136/gutjnl-2021-326869; 29. 10.1016/ S2468-1253(21)00388-5; 30. 10.1016/j.jhepr.2021.100226; 31. 10.3348/kjr.2021.0229; 32. 10.3389/fonc.2022.764923; 33. 10.1186/s12885-022-09451-1; 34. 10.3389/fonc.2021.657512; 35. 10.1080/13543784.2022.2053108; 36. 10.1111/1754-9485.13405; 37. 10.3389/fimmu.2022.847601; 38. 10.1155/2022/3822773; 39. 10.21037/jgo.2017.09.10; 40. 10.1016/S2468-1253(21)00305-8; 41. 10.1016/ S2468-1253(21)00388-5; 42. 42.PubMed, May 10, 2022; 43. 10.1007/s00432-016-2291-4; 44. 10.1186/s12885-018-4636-7

Experimental design aim 1

Prospective multicenter, single arm interventional study to evaluate the efficacy and safety of standard of care systemic treatment with Cisplatin and Gemcitabine, with the addition of durvalumab (anti-PD-L1 monoclonal antibody), in combination with locoregional trans-arterial radioembolization (TARE) with Y-90 resin microspheres in treatment-naïve patients with liver-predominant unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (ICCA). The primary endpoint is overall response rate (ORR) according to mRECIST at 6 months post-treatment; secondary endpoints will be ORR at 6 months according to RECIST 1.1, safety, disease free survival (DFS), overall survival (OS) right censored to end of study, quality of life. Of the patient we enroll, we predict that 33 patients that finish the whole treatment cycle will be able to confirm an estimated ORR of 60% comparable to that obtained in ongoing clinical trials (6); if nineteen do not progress at the primary endpoint, treatment can be considered as successful. Patients will be identified in the surgical or oncology units and be discussed in the multidisciplinary team meetings of each UO. The patients will then be collegially re-proposed in a virtual meeting of the UO's. Patients will be orally informed of the proposed novel treatment scheme; if they consent to inclusion a study specific informed consent form will be signed. Study procedures following protocol and described in the ICF are:

- baseline workup (4-6 weeks prior to TARE): clinical re-evaluation; CT (computed tomography), hepatospecific cmMRI (contrast medium magnetic resonance), PET (positive emission tomography); ultrasound guided biopsy (diagnostic, genetic targets and tumor microenvironment); blood draw for routine hematology/biochemistry, cytokines, flow cytometry; quality of life questionnaires (EORTC QLQ-30 and EORTC QLQ-BIL21).
 - diagnostic TARE (within 14 days of treatment TARE) diagnostic angiography/99mTC- macroaggregated albumin (MAA) scan to identify tumor-feeding vessels and detect any extrahepatic shunting to the lung or gastrointestinal tract. Prophylactic embolization of all extrahepatic vessels to avoid extrahepatic deposition of MAA and prevent TARE side effects.
 - TARE (day 0): Resin beads loaded with Yttrium-90 (a beta-emitting isotope) are administered locally to the tumor site through the hepatic artery; delivery will be segmental or unilobar depending on angiographic findings. Optimal tumor dose for resin microspheres will be calculated according to international recommendations (45).
 - Systemic treatment (cyclic treatment starting on day 21 post TARE: intravenous (IV) administration of standard of care Cisplatin and Gemcitabine (CisGem), with addition of durvalumab; day 28: IV CisGem cycle repeated every 21 days for 6 cycles (approximately 5 months post TARE)
 - Prior to first three systemic cycles: standard of care blood draw for hematology, biochemistry and additional standard of care evaluations
 - 1 Month post-TARE: routine CT scan
 - 3 months post-TARE (approximately during the fourth cycle of systemic treatment): routine CT-scan; ultrasound guided biopsy (tumor microenvironment); hematology/biochemistry, cytokines, flow cytometry, tissue genome and immune profiling; interim evaluation; quality of life questionnaires.
 - 6 months: CT-scan for primary efficacy endpoint evaluation; hepatospecific ceMRI (contrast-enhanced magnetic resonance); hematology/biochemistry; quality of life questionnaires.
- Additional time points for evaluations of any of the above investigations and additional analyses will be at the discretion of the multidisciplinary team and the study team physicians.

Experimental design aim 2

Available data suggests that patients respond in a different manner to treatment depending on different immune/molecular

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

and mutational landscapes. In addition, tumor subtypes are associated to diverse outcome. Combined systemic treatment regimens may elicit anti-tumor response as well as define mechanisms of resistance to treatment (46). Tumor biopsies will be collected at baseline for diagnostic purposes and to define molecular profiling (47), gene expression, immune landscape and microenvironment and then re-collected at three months from start of treatment for gene expression and immune landscape analysis. iCCA subtype and grading will be defined at baseline according to WHO 2019 criteria. To optimize tissue samples and molecular characterization with large NGS panels, each biopsy will be formalin fixed and paraffin embedded in a different cassette. The immune microenvironment will be investigated by multiplex gene expression analysis of 770 genes from different immune cell types, including checkpoint inhibitors, adaptive and innate immune response, using Nanostring technology (48). Based on the results of gene expression analyses, results will then be validated with immunohistochemistry and/or immunofluorescence (for example with the following markers CD3, CD20, CD4, CD8, CD68, CD163, FOXP3, T-bet, GATA3, IFNAR, PDL1, CTLA4, PD1, TIGIT, TIM3, 2B4, LAG3, BTLA, CD39, Eomes, T-bet). Good responders are expected to develop greater T cell recognition of tumor mutated neoantigens than poor responders. The comparison of T cells sampled before and during treatment can describe whether the treatment regime stimulates pre-existing anti-tumor T cell responses, or it induces them ex novo, and which immune checkpoints are involved. Peripheral blood samples will be collected pre-TARE, pre-systemic treatment and at three months and will be used for cytokine and interleukin evaluation and for lymphoid population counts by flow cytometry. These analyses will potentially yield minimally invasive tools for investigating response to treatment (49) or predicting outcome (50-52).

Experimental design aim 3

Personalized medicine approaches include the combination of several parameters such as imaging and radiomic biomarkers, biological, immune and molecular profiles. Radiomics, introduced as additional workup evaluation for predicting tumor aggressiveness, can be imbedded in a potential predictive model and can be correlated to other imaging features, pathology, immune landscape, therapeutic response and clinical outcome. A recent systematic review described the added value of in integrated evaluations (53). Texture analysis of pre-TARE CT can quantify vascularization and homogeneity of iCC architecture, providing clinical information useful in identifying ideal TARE candidates (54). All patients will undergo quadriphasic contrast-enhanced computed tomography imaging within 30 days prior to treatment. All the studies will be conducted using at least a 64-MDCT scanner and will include an unenhanced phase, an arterial phase, a venous phase, and late or equilibrium phase acquisitions carried out during the same examination. The hepatic arterial phase will be determined following contrast agent injection using a region of interest (ROI) placement in the abdominal aorta at the level of the celiac artery and the CT scan will be initiated when a peak of at least 150 Hounsfield units within the ROI is present; the venous, and a late phase will be then acquired. Images obtained in the arterial, venous, and delayed phases will be used for the texture analysis. For feature extraction, all images will be resampled at cubic voxels with bilinear interpolation using an automatic workflow using commercially available software (MIM Software Inc., version 6.5.5) to reduce directional bias, according to International Biomarker Standardization Initiative (IBSI)(55) recommendations. After image rebinning at 64 bins, DICOM files will be imported into MATLAB using the Computational Environment for Radiological Research and one hundred eighty-two radiomic features of first and higher order will be extracted using SPAARC Pipeline for Automated Analysis and Radiomics Computing (IBSI compliant). The robustness of CT RFs against interobserver contouring variability will be assessed by three different radiologists on each phase and intra-correlation coefficient (ICC) for all features extracted from segmented lesions calculated; those with ICC>0.80 will be selected for further analysis. Our published data has shown good reproducibility of results in other tumor settings (56). To limit the risk of redundancy a correlation-based filter will be applied: independent variables will be retained for further analysis; redundant variables with the best p-value resulting from univariate logistic regression with the primary endpoint will be also maintained. The ComBat method will be applied on RF extracted from each phase CT in order to remove systematic differences among the 4 different scanners used.

Picture to support preliminary data

PNRR_DeCobelli.pdf

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Hypothesis and significance

The study will assess efficacy and safety of radioembolization followed by an association of GemCis and durvalumab in patients with liver predominant unresectable iCCA in terms of overall response rate (RR) according to mRECIST 1.1. criteria. RECIST criteria will be also evaluated as secondary endpoint. The rationale of a combined- locoregional and systemic - treatment lies in the synergistic effects of each of the treatments envisaged. Locoregional TARE causes tissue necrosis and cell death releasing tumor antigens and mediating local immune mediated responses, such as T-cell activation; systemic durvalumab reduces cytotoxic T cell activity, proliferation and cytokine production as it blocks cell surface PD-L1; gemcitabine enhances cell death and inhibition of DNA repair mechanisms by cisplatin makes it an optimal combination in this patient population. Recent data provided for hepatocellular carcinoma show that at one-month following TARE immune response is at its highest, PD-1 lymphocytes and CD3+, an ideal substrate for PD-1 and PD-L1 inhibitors to act (28). Therefore, durvalumab administered on 21 days after TARE, will fit with this window of therapeutic success. Evaluation of systemic treatment on disease progression will be evaluated on imaging according mRECIST 1.1. and RECIST criteria at three months (interim analysis) and 6 months (primary endpoint). Secondary objectives include investigating relationship between circulating tumor markers, tumor tissue-based markers prior to and following treatment. We will evaluate tumor mutational burden, immunological landscape in responders and non-responders. Data regarding the biological profile of patients and the effect of treatment will be characterized in terms of potential biomarkers such as quantitative non-invasive radiomics-based parameters, cytokine profiling and genetic markers in tissue and biological substrates. This personalized treatment scheme and methodology aims to identify prognostic and predictive factors and biomarkers of response and establish to which entity and which patients can benefit most from this combined treatment. If our hypothesis were confirmed, our data would not only offer a valid treatment option, but also an optimized patient-specific personalization of treatment schemes.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

All data needed for the scope of this study will be collected in an electronic case report data and will be obtained from available source data.

Clinical and Demographic data: patient age, gender, concomitant diseases, previous treatments, medical history.

All baseline imaging and tumor related data (including but not limited to largest diameter, enhancement pattern, degree of vascular invasion).

TARE-related data including treatment design (lobar/segmental), personalized dosimetry calculated following diagnostic TARE, EAs.

Biopsy samples: multiple biopsy samples in FFPE will be used for diagnosis, for Foundation and Nanostring evaluation and for immunohistochemistry.

Overall response: Overall response rate and response rate at target lesions will be evaluated according to mRECIST criteria and RECIST 1.1. mRECIST criteria have been demonstrated to be more accurate using Delayed-Phase Imaging in evaluation of response and in prediction survival after Intrahepatic Cholangiocarcinoma following Yttrium-90

Radioembolization. Interim evaluation at 3 months; primary objective analysis at 6 months.

Immune population in tumor: Nanostring will describe tumor tissue microenvironment in terms of immune cell population and gene expression.

Blood samples: in addition to standard of care evaluation on a series of standard markers and panels, prior to TARE, prior to systemic treatment and after three months, additional blood will be collected for evaluation cytokine and interleukin counts.

Radiomic evaluation: ComBat harmonization software will be used to evaluate radiomic texture features as it has been used on multiple CT scanners with documented strategies to address reproducibility (56,57). Additional time points of the above can be added as deemed necessary by the multidisciplinary team. Patients will be monitored throughout treatment for adverse events and compliance to treatment schedule.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Statistic plan

Simon's two-stage design (58) will be used. The null hypothesis that the true response rate is 30% will be tested against a one-sided alternative. The null hypothesis will be rejected if nineteen patients or more respond are observed in 33 patients that complete the complete study treatment regimen. This design yields a type I error rate of 0.048 and power of 95% when the true response rate is 60%.

Statistical analysis

Quantitative variables were described by means of their median and interquartile range (IQR) and categorical variables by associating frequencies and percentages. Differences between groups were evaluated by means of a Chi-squared test when appropriate or fitting a generalized linear mixed model (GLMM). P-values lower than 0.05 will be considered significant.

For each CT phase considered, the best combination of the selected radiomic variables with the primary endpoint ORR will be assessed by backward multivariate Cox regression. Additionally two models will also be developed for the primary and secondary endpoints: a strictly radiomic model and a combined model considering information from radiomic, conventional radiologic and clinical variables including peripheral blood evaluations, tissue investigations of genetic and tumor microenvironment. The prognostic index will be derived as the liner combination of Cox covariate coefficients with the respective variables included in the models. The prognostic index of stratifying patients according to the endpoints, will be evaluated by ROC analysis to find the best cut-off value given by Youden index criterium in order to split patients in risk classes. Kaplan Meier test will be performed on group of patients with prognostic index higher and lower respect to the cut-off value: p-value, hazard ratio (HR) and Kaplan Meier survival curves will be derived. For each model, a $p < 0.05$ will be required. Analyses will be performed using homemade Matlab codes.

Timing of analysis data

The proposed timing of this study is as follows (refer to Gantt chart):

Ethics Committee approval and authorization: 2 months

Accrual through tenders of consumables: 2 months

Enrollment: 17 months

FU per patient: 6 months (primary endpoint)

Data collection and processing: throughout 24 months

Tumor profiling: 24 months

Final data analysis: at end of study 23-24 months

Interim evaluation will be performed starting after three months post treatment of patient 1; safety will be addressed throughout regardless of the number of patients; first overall evaluation will be performed at 12 months from the start of the study and repeated every 6 months until enrollment completion

5.6 Expected outcomes

Offer patients with unresectable iCCA a novel and effective treatment regimen which hampers disease progression. Define biological tumor heterogeneity as closely as possible in order to discriminate between good and poor responders, offering future patients an even more precision medicine-based therapeutic scheme. Extrapolate valuable data regarding the mechanism of action and the predictive factors of immunogenicity following radioembolization. Augment, even more, multidisciplinary evaluations for the best choice of treatment in patients based on specific genetic profiles, cell sub-populations, minimally invasive or non-invasive markers of tumor aggressiveness, next generation innovative tailored techniques paired with highly selective local treatment options coupled with systemic therapy for this highly aggressive tumor, still diagnosed at later stages.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

A potential risk may be linked to identifying treatment-naïve patients, yet the four UOs have a high throughput of patients presenting to each referral center in the different geographical locations. Multidisciplinary teams in each UO will be the key to identify patients which may benefit the most from this treatment strategy, collaborating efficiently and effectively to offer ad-hoc personalized treatments. The number of patients per UO over 18 months is based on current presentation to each institution adapted to approximately 1 patient every two months during the enrollment period. If this were not to be the case, the planned extension of 6 months described in the call, would be requested. Potential decrease in patients which will stay on treatment is based on those who can actually receive TARE following the diagnostic phase. In case of need all tools and expertise are available at the coordinating UO for evaluation of the specific aims of this project and knowledge can be shared accordingly

5.8 Significance and Innovation

The novelty of this proposal is that it aims to associate locoregional and systemic treatments to enhance patient response to treatment. In addition, the combination of these systemic treatments in patients with biliary tract cancer in a Phase III clinical trial has shown to significantly increase OS and PFS versus placebo but not significant ORR (26.7% vs 18.7% with placebo) (6). The efficacy of a novel combined treatment scheme based on a biologically sound rationale, may significantly modify disease progression for which currently available therapies only offer a modest benefit in terms of both overall and progression-free survival. A personalized approach to tumor and host features, including radiomic, immunologic and genomic profile, this study will provide valuable information on predictors of response to therapy which may help identify a subset of patient most likely obtain clinical benefit.

5.9 Bibliography

Initial bibliography in Specific aims 3. Additional bibliography

45. 10.1007/s00259-020-05163-5; 46. 10.1007/s00262-020-02593-w; 47. 10.1016/j.ejca.2022.05.00448. <https://www.nanosting.com/products/ncounter-assays-panels/oncology/tumor-signaling-360/> accessed June 29th, 2022; 49. 10.18632/oncotarget.13041; 50. 10.1186/s12885-020-07105-8; 51. 10.2147/CMAR.S317954; 52. 10.1016/j.eng.2021.01.014; 53. 10.3390/diagnostics12040826; 54. 10.1007/s0330-020-06795-9; 55. 10.1148/radiol.2020191145; 56. 10.3390/cancers13194938; 57. 10.1038/s41598-022-08412-9; 58. 10.1016/0197-2456(89)90015-9; 59. 10.1007/s00270-021-02800-w; 60. NCT01798147, clinical trials.gov., June 29, 2022; 61. 10.1016/S2468-1253(21)00171-0

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Deliverable 1: protocol approval, payment of insurance; start patient enrollment (mo 0-17)

Deliverable 2: experimental treatment (mo 2-17)

Deliverable 3: collection of clinical, laboratory, instrumentale and treatment related data including tissue and blood samples (mo 2-17)

Deliverable 4: Peripheral blood evaluations (cytokines and flow cytometry as per aim 2) (months 2-23)

Deliverable 5: Histopathology evaluations (immune landscape, genetic profiling, targets)(months 2-23)

Deliverable 6: Imaging evaluation for primary objective and further investigations (aims 1 and 3) (months 2-23)

Deliverable 7: Patient FU (mo 8-24)

Deliverable 8: AE's and safety recording (mo 2-24)

Milestones 12 month

M1: Protocol submission to Ethics Committee and authorization (mo 0-2); tenders

M2: Patient screening, enrollment (mo 2-19); Treatment -TARE plus systemic treatment (mo 2-19)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

M3: Data collection and processing; image acquisition (mo 2-23); biopsies baseline and 3 months; blood based evaluations (biopsy, cytokines, flow cytometry); collect QOLs; AE & safety data collection (mo 3-23)- (+/- 6 months if necessary)

M4: Interim data evaluation (mo 12-14)

Milestones 24 month

M5: Analysis primary and secondary outcomes (mo 12-23)

M6: Identify tumor biological characteristic and individual characteristics that can help predict disease recurrence and response to treatment

M8: Predictive value of quantitative imaging derived parameters (including radiomics) in evaluating of outcomes

M9: Assessment of clinical impact of therapy in patients including AEs

Gantt chart

GANTT CHART_PNRR.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The PI and the local investigators are all qualified by education, training, and experience for the interventions and investigations described in this project. The UOs will recruit the number of patients described in this call with adequate staff to support and perform the procedures described. All UOs host dedicated personnel and technologies, angiography suites and all imaging tools needed for the investigation, qualified oncology departments with expertise in personalized biological treatments and immunotherapy. Project feasibility is based on the availability of large patient cohorts with biliary tract disease that present to the Institutions for consultation. UO1 is one of the largest tertiary teaching hospitals and referral centers in Italy with innovative facilities in terms of technology and expertise and will be the Coordinating Center. It sees approximately 50 unresectable iCCA patients per year. A dedicated expert pathologist will perform specific tissue-based and flow cytometry investigations. The facility is equipped with innovative imaging modalities (CT, MRI scanners, hybrid PET scanners, SPECT) including a dedicated angiographic suite equipped with cone beam CT and fusion ultrasound. UO2 is a reference center for liver diseases and transplant in Southern Italy with more than 5500 patients treated per year at the Vascular and Interventional Radiology Department. It hosts two angio-suites with cone-beam CT and dedicated ultrasounds. The hospital is equipped with CT and MRI scanners and a SPECT. Expertise in this locoregional treatment technique and oncology therapeutic schemes. UO3 has dedicated facilities for interventional radiology an angiographic suite with dedicated cone beam and US treats and treats approximately 30 patients with primary liver cancer with TARE per year. The oncology department is involved in numerous clinical trials with personalized treatments using biologics and immunotherapy. UO4 has extensive experience in oncology patient management in clinical trials and interventional radiology with internationally recognized experts in these fields. The facility hosts two angio-suites with dedicated cone beam CTs and ultrasound machines.

Subcontract

Subcontracting is needed as support by part of a CRO to oversee the clinical trial in terms of regulatory submission, monitoring activities and data management.

5.12 Desc. of the complementarity and synergy of secondary collab. researchers

Contribution to research in such an unmet need setting is fundamental. All collaborators in this project, primary or secondary are key for its best outcome. The high impact of potential biological prognostic factors identified even at interim analysis, could have a profound impact on patient management and will therefore be objective of scientific dissemination for the scientific community in oral or written form. In UO1, the project will be supported also by all components of the Liver Center such as Oncology Unit supported by Prof. Stefano Cascinu and Dr. Andrea Casadei Gardini and Hepatobiliary

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Surgery supported by Professor Luca Aldrighetti and Dr. Francesca Ratti. Nuclear medicine personnel and physicist, Drs. Carla Canevari, Patrizia Magnani and Annarita Savi, respectively, will follow preparation and correct support for administration of radioembolization. Drs. Giorgia Guazzarotti and Angelo Della Corte will support the interventional techniques dedicated to this project and radiomic evaluation for all centers with the aid of the Institution's Physics department. Histology and immunohistochemistry evaluations will be performed by Dr.s Federica Pedica, Maria Giulia Cangi, Emanuela Brunetto and Miriam Redegalli. All of these collaborators are involved in daily activities on this topic. At UO2, interventional radiologist, Dr. Raffaella Niola, with documented experience in the field, will support the research project as will Dr. Ferdinando Riccardi, head of the Oncology Department within multidisciplinary discussion team discussion already in close collaboration with the collaborator. At UO3 all of the components within oncology and multidisciplinary team discussions. At UO 4, the two collaborators will be supported within their multidisciplinary context, oncologist, nuclear medicine physicians, staff personnel for the execution of their activities. The teams will meet regularly online to share study related findings - sharing of knowledge- and update on progress. Cooperation, sharing and updated knowledge will aid in the optimal execution of this project.

5.13 Translational relevance and impact for the national health system (SSN)

What is already know about this topic?

Limited data is available for combined locoregional treatments in iCCA. To date, data on combined treatment schemes is available only most common primary liver tumor, HCC (29), but etiological subtypes of these two primary liver tumors may be similar (30). Limited data on combined treatments HCC (31-37) seems to show a genetic signature in HCC patients that best responded to loco-regional transarterial chemoembolization (38). The safety of TARE and systemic treatment (39) supported the use of TARE with standard of care in patients with advanced HCC; an anti PD-1 plus TARE showed safety and efficacy (40) with a call for personalized signatures based on specific markers (41). TOPAZ-1 study is the first randomized clinical trial that evaluates the combination of standard of care CisGem with an anti-PD-L1 in bile tract cancers (6) with promising interim results (6). Pubmed (42) retrieved only six articles; TARE was offered to patients with unresectable iCCA that failed first line (43).

Details on what is already know about this topic

Literature details the efficacy of loco-regional treatments for iCCA in retrospective or non-randomized cohort studies as second line or palliative treatments (59). The only randomized phase-two trial comparing TARE to TACE was registered (60) but never completed. The positive outcomes reported in retrospective series support the potential role of loco-regional therapies in the first-line treatment of iCCA warranting prospective investigation. Systemic treatments for iCCA have limited efficacy (61) and loco-regional therapies are expected to improve the outcomes potentiating synergic effect. Preliminary results from the TOPAZ-1 trial (6) showed that addition of anti-PD-L1 antibody Durvalumab to standard of care CisGem chemotherapy was able to lead to improved OS with a hazard ratio (HR) of 0.80 (95% CI, 0.66-0.97; P = .021) and improved PFS (HR 0.75; 95% CI, 0.64-0.89; P = .001), without significant differences in adverse events leading to treatment discontinuation among the two arms.

What this reasearch adds?

The results of our investigation are expected to have significant impact on the management of patients with unresectable iCCA which suffer a significant reduction in overall survival. Efficacy and safety of combined treatment strategy will be provided; these can then be compared to historical data available for standard of care treatment alone in propensity-matched patient cohort. Biomarkers that identify response to treatment, create personalized biological profiles and stratify patient response to treatment based on prognostic factors. The heterogeneity of primary liver tumors may affect response to local and systemic treatment and the need for personalized understanding of validated biomarkers is of paramount importance (41). Data on the targeted effect of each of the treatments at the tumor site and circulating, will also be collected, to date not available. The high impact of biological prognostic factors identified could have a profound impact on patient management.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Details on what this reasearch adds

This study will produce relevant prospective data on safety and efficacy of association of radioembolization with systemic combined treatment for iCCA. Data will not be limited to response rate, which per se may constitute a great step forward in management of unresectable disease, but will also provide relevant insights into tumor biology, interactions in the tumor microenvironment, tumor genome, immune cell populations (both tumor-infiltrating and circulating), serum cytokine composition. Serial evaluation will clarify mechanisms of tumor immunogenicity and provide prognostic tools of treatment response as well as identify patients who best benefit from this treatment. The expected final overall result will be a clearer understanding of iCCA biology, paving the way for further tailored therapeutic strategies and augmented improvements in patient care. Although challenging, this study aims to lay a concrete basis for future RCTs which may provide compelling evidence.

What are the implications for public health, clinical practice, patient care?

Primary liver cancer is characterized by immense heterogeneity in burden, functionality and outcome. No validated biomarkers of immunogenic cell-death occurring after TARE or changes occurring in the tumor microenvironment are available and personalized treatment schemes would become more effective and potentially game-changers in the clinical standards of care for these patients. Results obtained are expected to have significant impact on the management of patients with un-resectable iCCA who suffer a significant reduction in overall survival after chronic suffering. A recent national cost effectiveness model (44) showed that TARE was more effective than chemotherapy with significant cost savings with TARE in advanced HCC. If treatment schemes in which systemic therapy was reduced or calibrated due to the synergistic effect of TARE, this may also become of significant impact also for the national health service as effective treatment option.

Details on what are the implications for public health, clinical practice, patient care

iCCA is associated with a high rate of morbidity and hospitalization due to the symptoms and clinical conditions related to the pathology. The study will provide an important set of data in a very well defined patient population, with a genetic and biological profile explored in extensive detail, in which the association of radioembolization and systemic combined therapy has never been investigated. To date no validated biomarkers have yet been established or have mechanisms of immunogenic cell-death occurring after TARE and changes in tumor microenvironment. This will offer not only a new therapeutic strategy for iCCA, but also a paradigm shift in management in current clinical practice. We expect this study to improve not only the patient's response and therefore survival but also tumor-free survival (56), that may consequently reduce the overall costs for the National Health System.

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

6 - Budget

Total proposed budget (Euro)				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	190.000,00	0,00	190.000,00	19,00
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	688.550,00	0,00	688.550,00	68,86
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	29.200,00	0,00	29.200,00	2,92
5 Patient Costs	20.294,00	0,00	20.294,00	2,03
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	0,40
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads *	67.956,00	0,00	67.956,00	6,80
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	1.000.000,00	0,00	1.000.000,00	100,00

* percentage calculated as average value between all the Operating Units.

Report the Co-Funding Contributor:

none

(Data changed during the moratorium period)

Budget Justification	
1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	UO2: two young researchers as per call 24 mo/each; statistician 12 mo
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

3b Supplies	All UOs: consumables and reagents for experimental study & cost of systemic treatment (aim 1); diagnostic kits for protocol specific evaluations flow cytometry, gene expression, immune landscape, genetic targets, IHC, cytokines (aim 2); shipment costs
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	UO1: CRO for study related activities
5 Patient Costs	UO1: Patient insurance
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	UO2: cost for interactive activities and share know-how with other UOs
8 Publication Costs	na
9 Dissemination	na
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	na

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Proposed total budget UO1 Institution: Ospedale San Raffaele - Milano (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	292.000,00	0,00	292.000,00	80,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	29.200,00	0,00	29.200,00	8,00
5 Patient Costs	20.294,00	0,00	20.294,00	5,56
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	23.506,00	0,00	23.506,00	6,44
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	365.000,00	0,00	365.000,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Budget Justification

1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	na
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	consumables for experimental study (aim 1); cost of systemic treatment (aim 1); diagnostic kits for protocol specific evaluations flow cytometry, gene expression, immune landscape, genetic targets, IHC (aim2); shipment costs (aim 2)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	CRO for management of study related activities
5 Patient Costs	Patient insurance
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	na
8 Publication Costs	na
9 Dissemination	na
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	na

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Proposed total budget UO2 Institution: AORN Antonio Cardarelli - Napoli (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	190.000,00	0,00	190.000,00	47,50
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	178.000,00	0,00	178.000,00	44,50
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	1,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	28.000,00	0,00	28.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	400.000,00	0,00	400.000,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Budget Justification

1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	Two young researchers as per call 24 mo/each; statistician 12 mo
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	consumables for experimental study (aim 1); consumables and diagnostic kits for protocol specific evaluations (aim2); cost of systemic treatment (aim 1); shipment costs (aim 2)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	Costs for interactive activities and share know-how with other UOs
8 Publication Costs	na
9 Dissemination	na
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	na

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 08/07/2022 12.37

Sent date of moratorium changes: 11/07/2022 10.17

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Proposed total budget UO3 Institution: ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	109.275,00	0,00	109.275,00	93,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	8.225,00	0,00	8.225,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	117.500,00	0,00	117.500,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Budget Justification	
1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	none
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	consumables for experimental study (aim 1); cost of systemic treatment (aim 1); shipment costs (aim 2)
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	none
8 Publication Costs	none
9 Dissemination	none
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	none

(Data changed during the moratorium period)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Proposed total budget UO4 Institution: AOU Pisana - Pisa (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	109.275,00	0,00	109.275,00	93,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	8.225,00	0,00	8.225,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	117.500,00	0,00	117.500,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Budget Justification	
1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	na
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	consumables for experimental study (aim 1); cost of systemic treatment (aim 1); shipment costs (aim 2)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	na
8 Publication Costs	na
9 Dissemination	na
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	na

(Data changed during the moratorium period)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Principal Investigator Data

Cognome: De Cobelli
 Nome: Francesco
 Genere: M
 Codice fiscale: DCBFNC66E18A794R
 Documento: Carta d'identità, Numero: CA62968JT
 Data di nascita: 18/05/1966
 Luogo di nascita: Bergamo
 Provincia di nascita: BG
 Indirizzo lavorativo: Via Olgettina 60
 Città: Milano
 CAP: 20132
 Provincia: MI
 Email: decobelli.francesco@gmail.com
 Altra email: decobelli.francesco@hsr.it
 Telefono: +393477375123
 Altro telefono: 0226432529
 Qualifica: Professore
 Struttura: Radiologia
 Istituzione: IRCCS Ospedale San Raffaele
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? No
 Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università Vita-Salute San Raffaele
 Nome istituzione SSN: IRCCS Ospedale San Raffaele
 Tipo contratto: Professore Ordinario distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

Con l'invio della presente proposta si dichiara che la stessa o parti significative di essa non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici o privati e che di conseguenza vi è assenza del c.d. doppio finanziamento ai sensi dell'art. 9 del Regolamento (UE) 2021/241, ossia che non ci sia una duplicazione del finanziamento degli stessi costi da parte di altri programmi dell'Unione, nonché con risorse ordinarie da Bilancio statale.

By submitting this proposal, I declare that no significant part or parts of it are recipient of any other public or private funding and that consequently there isn't any so-called double financing pursuant to art. 9 of Regulation (EU) 2021/241, i.e. that there is no duplication in the financing of the same costs by other European Union programs or any other ordinary resources from the State budget.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375905	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: De Cobelli Francesco

Project validation result

Message: Success

Project validation result after moratorium changes

Message: Success

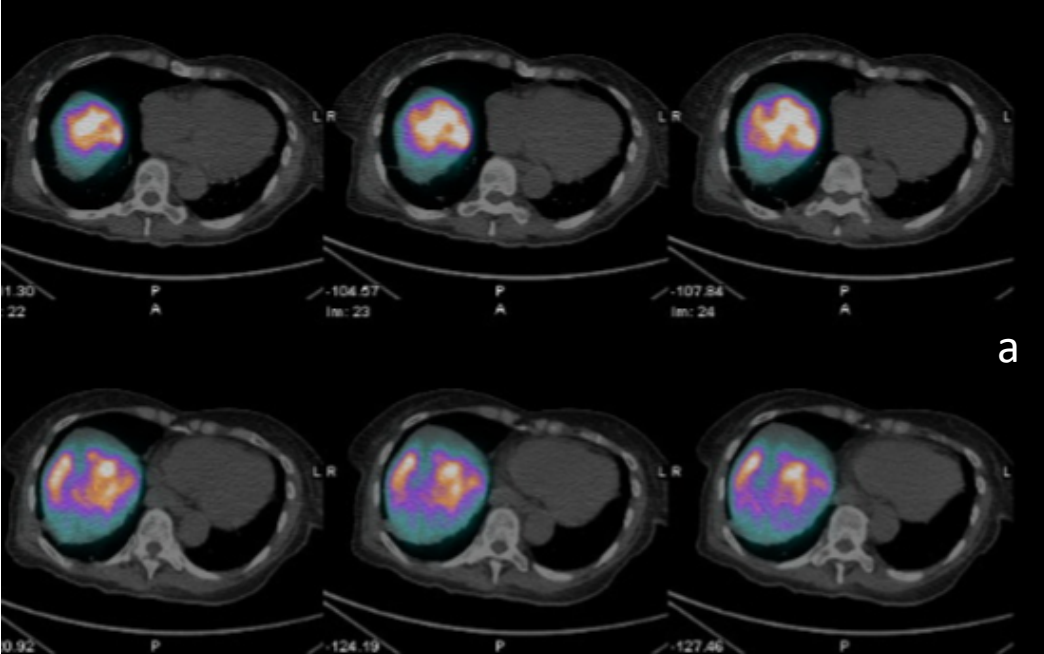


Figure 1a: PET-CT scan obtained after infusion of Yttrium-90 resin microspheres; patient with iCCA
 Figure 1b: Contrast-enhanced CT obtained at diagnosis
 Figure 1c: Contrast-enhanced CT obtained after 6 months post TARE and systemic therapy

