

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

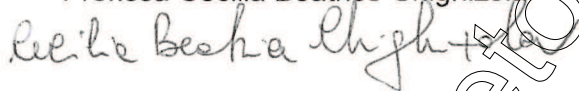
OGGETTO: Recepimento del finanziamento per l'esecuzione del progetto di ricerca dal titolo: "JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYNOVIAL TISSUE ANALYSIS FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION - (JURASSIC)" codice Workflow della Ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312, Finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del bando PNRR - MISSIONE M6 - COMPONENTE C2 - INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN - SECONDO BANDO, Responsabile Scientifico: Prof.ssa Cecilia Beatrice Chighizola - Clinica Reumatologica Pediatrica - CUP Master D49J24000090006 - Progetto PNRR03 - Contributo per la ASST: € 721.292,00

DELIBERAZIONE ADOTTATA DAL DIRETTORE GENERALE DOTT.SSA PAOLA LATTUADA

**SU PROPOSTA DEL
RESPONSABILE SCIENTIFICO
DIRETTORE UOC GESTIONE OPERATIVA NEXT GENERATION EU**

accertata la competenza procedurale, sottopone in data **13 NOV. 2024** allegata proposta di deliberazione sull'argomento all'oggetto specificato, i cui oneri rientrano nel budget assegnato.

Responsabile Scientifico
Prof.ssa Cecilia Beatrice Chighizola



Responsabile del Procedimento
Direttore UOC Gestione Operativa Next
Generation EU
dott. Luigi Ortaglio



ATTESTAZIONE COPERTURA ECONOMICA

Si attesta la regolarità contabile, la copertura economica e l'imputazione a bilancio degli oneri/introiti derivanti dal presente provvedimento con annotazione:

- per gli introiti, al conto economico n. R40000100096 "Contributi da Ministero della salute per la Ricerca Finalizzata" del Bilancio d'esercizio 2024 per complessivi € 721.292,00;
- per gli oneri, ai conti economici dei Bilanci degli esercizi 2024-2026, per complessivi € 721.292,00, così suddivisi:
 - n. C54503000070 "contributi partners fondi ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 290.897,00;
 - n. C54503000019 "borse di studio PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 175.000,00;
 - n. C50003000044 "beni di consumo ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 170.000,00;
 - n. C51001000002 "prest. san (subcontratti) ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 5.000,00;
 - n. C51009000062 "servizi IT e Database ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 10.000,00;
 - n. C51009000002 "rimborso spese viaggio ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 8.500,00;



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 571 del 13 NOV. 2024

- n. C51009000081 "spese di pubblicazione ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 9.000,00;
- n. C51002000032 "dissemination (convegni, ecc.) ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 4.000,00;
- n. C51009000056 "costi di coordinamento ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 21.000,00;
- n. C51009000057 "Spese generali (OVH) ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312" per € 27.895,00.

Il Direttore UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità
Dott.ssa Emilia Martignoni

Emilia Martignoni

www.AlboPretorionline.it



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

IL DIRETTORE GENERALE

Viste:

- la DGR n. X/4475 del 10/12/2015 di costituzione, a partire dal 1° gennaio 2016, dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO;
- la DGR XII/2158 del 15/04/2024 di nomina della Dott.ssa Paola Lattuada quale Direttore Generale dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Gaetano Pini-CTO per il periodo 19/04/2024 - 18/04/2027;
- la deliberazione aziendale n. 198 del 18/04/2024 di presa d'atto della predetta DGR XII/2158/2024 e di insediamento dal 19/04/2024 sino al 18/04/2027 della Dott.ssa Paola Lattuada quale Direttore Generale dell'ASST G. Pini-CTO;

Richiamato il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) finanziato dalla Unione Europea con fondi NEXT GENERATION EUROPE, ed in particolare la Missione M6 "Salute" - Componente C2 "Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale" - Investimento 2.1. "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN" - Secondo bando, per il finanziamento di progetti di ricerca nel campo delle malattie rare, dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti;

Visto il 2° Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, pubblicato dal Ministero della Salute in data 24 aprile 2023 nell'ambito della Missione M6 - Componente C2 - Investimento 2.1, sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC); 2. Tumori rari (TR); 3. Malattie Rare (MR); 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCn2T) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 4.1 Fattori di rischio e prevenzione, 4.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCn1T) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 5.1 Fattori di rischio e prevenzione, 5.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;

Dato atto che il sopracitato Avviso prevedeva la possibilità da parte di ricercatori operanti presso Enti del SSN di presentare proposte tramite le proprie Regioni di appartenenza, dapprima sotto forma di Lettere di Intenti -LOI- soggette ad una fase di preselezione e successivamente sotto forma di progetti completi, nell'ipotesi di superamento della prima fase (approvazione LOI da parte del Ministero della Salute);

Dato atto che:

- l'ASST Gaetano Pini-CTO, per il tramite di Regione Lombardia (Destinatario Istituzionale), ha partecipato al secondo avviso pubblico, da finanziare nell'ambito del PNRR, pubblicato dal Ministero della Salute in data 24 aprile 2023, presentando in qualità di capofila, due LOI, una a cura del Prof. E. G. Favalli nell'ambito della tematica Malattie croniche non trasmissibili (MCn2T) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazioni in campo diagnostico, e l'altra a cura della prof.ssa C. B. Chighizola, nell'ambito della tematica delle Malattie Croniche non Trasmissibili (MCn1T) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali;
- la Struttura Reti clinico-assistenziali, organizzative e Ricerca, DG Welfare di Regione Lombardia ha validato 9 LOI provenienti da ricercatori operanti presso le proprie ASST, tra cui quella presentata dalla prof.ssa C. B. Chighizola e successivamente 7 progetti esecutivi (non avendo due LOI superato la fase preliminare del triage) tra cui quelli presentati dal Prof. E. G. Favalli e dalla Prof.ssa C. B. Chighizola;

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

- la dott.ssa Mariella De Biase, UO Polo Ospedaliero, DG Welfare di Regione Lombardia ha informato le ASST coinvolte, che tutte le LOI certificate hanno superato la prima fase e che pertanto i ricercatori interessati possono presentare il progetto completo.

Preso atto che l'ASST Gaetano Pini-CTO, per il tramite di Regione Lombardia (Destinatario Istituzionale), ha presentato i progetti completi sotto elencati:

TITOLO DEL PROGETTO	PRINCIPAL INVESTIGATOR	FINANZIAMENTO RICHIESTO
BIOMARKERS OF NEUROINFLAMMATION IN PATIENTS WITH NEURODEGENERATIVE OR CHRONIC IMMUNE-MEDIATED DISEASES: AN INNOVATIVE APPROACH TO PERSONALIZED MEDICINE	Responsabile Scientifico Prof. Ennio Giulio Favalli (UOC Clinica Reumatologica)	€ 930.570,00
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYNOVIAL TISSUE ANALYSIS FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION - (JURASSIC) (PNRR-MCNT1-2023-12378312)	Responsabile Scientifico Prof.ssa Cecilia Beatrice Chighizola (UOC Clinica Reumatologica Pediatrica)	€ 721.292,00

Considerato che il Ministero della Salute, attraverso il Workflow della Ricerca in data 8.04.2024, ha comunicato a Regione Lombardia l'ammissione al finanziamento del progetto PNRR-MCNT1- 2023-12378312 "JUvenile idiopathic aRthritis: synovial tissue Analysis for treatment reSponse predICtion - (JURASSIC)" assegnando l'importo di euro 721.292,00;

Atteso che:

- le finalità del progetto sono coerenti con la programmazione della ricerca sanitaria dell'ASST e rappresentano un'opportunità di crescita, rafforzamento e potenziamento della ricerca biomedica del SSN;
- il progetto ha come finalità: 1. caratterizzare i patotipi istologici e immunoistochimici dell'analisi del tessuto sinoviale nella Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) e a validarne l'utilità clinica; 2. valutare la riproducibilità longitudinale dell'analisi del tessuto sinoviale, poiché i cambiamenti nella patobiologia sinoviale nel corso della malattia potrebbero essere dovuti a diversi fattori, tra cui la terapia, e valutare la comparabilità dell'analisi del tessuto sinoviale tra diversi siti articolari nella AIG. I dati raccolti nella Artrite Reumatoide da più articolazioni abbinate suggeriscono che i campioni sinoviali provenienti da ciascuna articolazione nello stesso soggetto sono rappresentativi dell'ambiente sinoviale complessivo; 3. sviluppare un algoritmo per prevedere la risposta a diversi trattamenti integrando dati clinici e di laboratorio, caratteristiche ecografiche ed analisi del tessuto sinoviale;
- il progetto verrà svolto in collaborazione con l'UOC Reumatologia Universitaria, dell'A.O.U.C Policlinico di Bari, sotto la responsabilità della Prof.ssa Maria Grazia Anelli, in qualità di Unità operativa n. 2

Visto il decreto direttoriale n. 2043 del 14 giugno 2024 del Ministero della Salute, registrato con Visto n. 11459 dall'Ufficio centrale di bilancio in data 17 giugno 2024, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR - Missione M6 – Componente C2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali sopra richiamate, tra i quali è presente il progetto presentato dalla



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 571 del 13 NOV. 2024

Prof.ssa C.B. Chighizola e per il quale è stato identificato il Destinatario Istituzionale (Regione Lombardia);

Atteso che l'iter procedurale per l'avvio del progetto prevede la sottoscrizione di una convenzione attuativa tra il Ministero della Salute, il Destinatario Istituzionale ed il Responsabile Scientifico finalizzata a disciplinare la realizzazione dei progetti finanziati e individuare gli enti capofila quali enti attuatori dei progetti sopra citati con il compito di gestire l'intero finanziamento e i rapporti economici con le unità operative coinvolte;

Dato atto che con email in data 20 maggio 2024, agli atti, Regione Lombardia ha comunicato la ricezione da parte del Ministero della Salute del testo di convenzione relativo al progetto di ricerca in questione, chiedendone la sottoscrizione a cura del PI e restituzione, nei termini previsti, ai fini del prosieguo dell'iter procedurale;

Dato atto che per il progetto PNRR-MCNT1-2023-12378312, di cui è responsabile scientifico la Prof.ssa Cecilia Beatrice Chighizola, la convenzione attuativa (di seguito "Convenzione") è stata sottoscritta in data 24 maggio 2024, fra il Ministero della Salute, il Soggetto attuatore/beneficiario (Destinatario istituzionale - Regione Lombardia) e il Responsabile Scientifico (Prof. C. B. Chighizola) che si allega alla presente delibera (sub lettera "A", da cui si evincono i termini di attuazione dei relativi progetti, con particolare riferimento alle modalità operative concernenti la gestione del progetto, il monitoraggio e la rendicontazione delle spese ai fini della tracciabilità del finanziamento rilevabile a mezzo piattaforma "ReGiS";

Considerato che sulla base delle indicazioni contenute nella convenzione attuativa che regola le modalità di svolgimento del progetto di ricerca oggetto della presente deliberazione, sottoscritta da Regione Lombardia e dal Responsabile Scientifico e inviata al Ministero della Salute, per il tramite del Destinatario Istituzionale (Regione Lombardia), la ASST ha trasmesso, in data 18 luglio 2024, la documentazione richiesta e precisamente:

- nota comunicazione data di avvio del progetto, sottoscritta digitalmente dal Legale Rappresentante dal Responsabile Scientifico (PI), con la quale è stata stabilita la data di avvio: 30 agosto 2024;
- dichiarazione sottoscritta dal Legale Rappresentante e dal Responsabile Scientifico che il progetto in oggetto o parti significative di esso, non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'ASST o del PI e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
- dichiarazione sottoscritta dai Legali Rappresentanti e dai Responsabili Scientifici di ciascuna Unità Operativa che per la propria attività attinente al progetto in oggetto o parti significative di esso, non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Azienda o del PI e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
- dichiarazione sottoscritta dai Legali Rappresentanti e dai Responsabili Scientifici di accettare i termini della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, il Soggetto attuatore/beneficiario (Regione Lombardia) e il Responsabile Scientifico della ricerca;
- dichiarazione sottoscritta dal Legale Rappresentante dell'ASST che il PI, Prof. Prof. C. B. Chighizola, svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto in oggetto, esclusivamente presso questa struttura del Servizio Sanitario Nazionale;
- approvazione del progetto da parte del Comitato Etico Territoriale Lombardia 3;
- traduzione del progetto di ricerca in lingua italiana;

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

Richiamata la comunicazione agli atti a firma della dott.ssa Mariella De Biase, Dirigente UO Polo Ospedaliero, DG Welfare di Regione Lombardia, con la quale viene richiesto all'ASST PINI-CTO, in qualità di Unità Operativa (UO) Coordinatore di staccare il CUP Master e i CUP collegati delle unità operative afferenti ad ogni progetto;

Preso atto che il CUP Master del progetto PNRR-MCNT1-2023-12378312 è D49J24000090006, generato sull'importo complessivo di € 430.395,00;

Dato atto che con email in data 1° agosto 2024, la dott.ssa Mariella De Biase, UO Polo Ospedaliero, DG Welfare di Regione Lombardia ha comunicato l'avvenuta registrazione delle Convenzioni attuative da parte dell'Ufficio Centrale di Bilancio e della Corte dei Conti, come da comunicazione ricevuta per il tramite del Workflow della ricerca in data 23 luglio 2024;

Preso atto che, in data 9 agosto 2024, la Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia ha trasmesso lo schema di convenzione con l'ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini - CTO, quale ente attuatore esterno capofila del progetto di ricerca PNRR-MCNT1-2023-12378312 "JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYNOVIAL TISSUE ANALYSIS FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION - (JURASSIC)" - CUP MASTER D49J24000090006, FINANZIATO DAL PNRR - MISSIONE M6 - COMPONENTE C2 - INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN - SECONDO BANDO, parte integrante della presente delibera sub lettera "B", per disciplinare i tempi e le modalità di realizzazione del progetto, nonché del monitoraggio tecnico-scientifico ed economico amministrativo e del trasferimento delle risorse in modo coerente e conseguente a quelli già definiti nella convenzione tra Regione e il Ministero della Salute;

Tenuto conto che la sopracitata convenzione che disciplina i rapporti e gli obblighi delle parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento per la realizzazione del progetto biennale codice PNRR-MCNT1-2023-12378312 è stata sottoscritta dal Direttore Generale dell'ASST PINI - CTO in data 29 agosto 2024 e dal Responsabile Scientifico, Prof.ssa C. B. Chighizola, in data 11 settembre 2024;

Tenuto conto altresì che l'ASST Pini - CTO (soggetto Attuatore-Beneficiario) e il Responsabile Scientifico dovranno svolgere il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto stesso, parte integrante della "Convenzione" sopracitata (sub lettera "A"), approvato dal Ministero della Salute, in ottemperanza a quanto previsto dall'avviso pubblico, e che il progetto dovrà iniziare improrogabilmente entro e non oltre il 30 agosto 2024, come riportato nella convenzione attuativa;

Preso atto altresì che al citato progetto di ricerca, che ha ottenuto un finanziamento complessivo pari ad € 721.292,00, partecipano le seguenti Unità Operative:

Unità Operativa	Ruolo	Ente	Resp. Scientifico	Finanziamento assegnato
Clinica Reumatologica Pediatrica	UO 1 - Coordinatore	ASST G. Pini - CTO	Prof.ssa C. B. Chighizola	€ 430.395,00
UO Reumatologia	UO 2 - Collaboratore	Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico Di Bari	Dr.ssa M. G. Anelli	€ 290.897,00

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

Dato atto che ciascuna Unità Operativa ha generato i codici CUP di progetto, collegati al CUP MASTER, secondo le indicazioni di cui alla circolare ministeriale sopra richiamata, riepilogati nella tabella sottostante:

Unità Operativa	Codice CUP	Importo
UO Reumatologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Consortiale Policlinico Di Bari	B99J24001050006	€ 290.897,00

Dato atto che con la citata Unità Operativa Partner (AOUC Policlinico di Bari) verrà stipulato un protocollo di intesa, la cui bozza è allegata alla presente deliberazione, quale parte sostanziale e integrante (sub lettera "C"), per regolamentare i rapporti tra le parti per la realizzazione del progetto nonché le modalità di trasferimento delle quote spettanti e la loro rendicontazione;

Evidenziato che

- secondo le indicazioni fornite dal Ministero nelle linee guida di Rendicontazione, il Coordinatore dovrà registrare sul Sistema informatico "ReGiS", su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento (Art. 6 punto 2. Convenzione attuativa, all. sub lettera "A");
- questa ASST ha provveduto a trasmettere a Regione Lombardia, come da indicazioni del Ministero della Salute, i nominativi delle persone abilitate ad operare in "ReGiS," sia per l'UO Coordinatore che per l'UO partecipante, ivi compresa la comunicazione dei nominativi dei responsabili scientifici delle unità operative con i relativi Codici fiscali;
- l'ASST ha nominato quale soggetto designato ad operare sul sistema di rendicontazione "ReGiS" il dott. Luigi Ortaglio, Direttore Gestione Operativa, la dott.ssa Ilaria Riela, libero professionista a supporto dei progetti di ricerca, il dott. Alessandro La Rosa, UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità;
- il progetto di ricerca, di durata biennale, ha avuto inizio il 30 agosto 2024 e si concluderà il 29 agosto 2026, salvo proroga semestrale che dovrà essere accolta con autorizzazione scritta dal Ministero della Salute, purché non comporti un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero stesso;
- l'ASST, in qualità di Coordinatore, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di ulteriori 6 mesi), deve trasmettere al Destinatario Istituzionale, per l'invio tramite Workflow della Ricerca, le richieste di pagamento e inserire nel sistema informatico "ReGiS" l'elenco di tutte le spese sostenute nel periodo di riferimento, nonché gli avanzamenti del piano scientifico relativi agli indicatori di intervento/progetto con specifico riferimento alle milestones e ai target del PNRR (Art. 6 punti 3 e 4 Convenzione attuativa, all. sub lettera "A");
- il contributo complessivo di € 721.292,00 verrà corrisposto all'ASST secondo le modalità di seguito riportate come indicato all'Art. 10 della Convenzione attuativa, all. sub lettera "A":
 - 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 al 70% 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;

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

- quota a rimborso residuale a saldo pari al 30 % (ovverosia fino al 100% della richiesta complessiva), 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;

Ritenuto di assegnare al progetto, di cui è Responsabile Scientifico la prof. C. B. Chighizola, Dirigente Medico dell'UOC Clinica Reumatologica Pediatrica, il seguente riferimento interno: **Codice Progetto: PNRR03**

Visto il piano di spesa (Budget) contenuto nel progetto presentato, allegato quale parte integrante della presente (sub lettera "D"), dal quale si evince la seguente ripartizione del finanziamento complessivo di € 721.292,00 e la quota spettante all'Unità Operativa ASST G. Pini – CTO (UO1) di € 430.395,00, così ripartiti:

Voce di Spesa	Importo finanziamento Totale	Importo finanziamento UO 1
Contratti di ricerca	€ 335.000,00	€ 175.000,00
Materiali di Consumo	€ 239.000,00	€ 170.000,00
Subcontratti	€ 10.000,00	€ 5.000,00
Servizi IT e Database	€ 30.397,00	€ 10.000,00
Viaggi	€ 14.000,00	€ 8.500,00
Pubblicazioni	€ 14.500,00	€ 9.000,00
Disseminazione	€ 9.500,00	€ 4.000,00
Costi di Coordinamento	€ 21.000,00	€ 21.000,00
Spese Generali (Overheads)	€ 47.895,00	€ 27.895,00
Totale	€ 721.292,00	€ 430.395,00

Rilevato che per la pianificazione delle attività amministrative necessarie alla buona conduzione del progetto si programmeranno incontri tra gli uffici coinvolti (UU.OO. Gestione Operativa Next Generation EU, Acquisti e Logistica, Gestione e Sviluppo delle Risorse Umane e Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità) alla presenza del Responsabile scientifico, al fine di illustrare e pianificare le modalità di gestione e rendicontazione nonché predisporre il cronoprogramma in forma di GANTT per l'attuazione delle attività finalizzate al raggiungimento degli obiettivi del progetto;

Dato atto che:

- gli introiti derivanti dal presente provvedimento, pari a complessivi € 721.292,00, saranno annotati ai conti del bilancio 2024 indicati nel primo foglio della presente deliberazione;
- il costo derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 721.292,00, per il periodo 30.08.2024 – 29.08.2026, salvo eventuale proroga della durata massima di 6 mesi, è annotato ai conti di bilancio indicati nell'attestazione contabile della presente deliberazione;

Ritenuto pertanto di recepire il finanziamento e, conseguentemente, di sottoscrivere la Convenzione con Regione Lombardia (all. sub lettera "B"), per l'esecuzione del progetto di ricerca dal titolo: "JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYNOVIAL TISSUE ANALYSIS FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION - (JURASSIC)" a cui è stato assegnato dal Ministero il codice Workflow PNRR-MCNT1-2023-12378312, Responsabile Scientifico: Prof.ssa C. B. Chighizola, UOC Clinica Reumatologica Pediatrica, CUP D49J24000090006, Rif. Prog. Int. PNRR03 – Contributo complessivo € 721.292,00 di cui € 430.395,00 in favore dell'ASST;

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

Ritenuto altresì necessario trasmettere la presente delibera, per il seguito di competenza alle UUOCC Gestione Acquisti (Provveditorato-Economato, Gestione e Sviluppo delle Risorse Umane e Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità;

Viste:

- l'attestazione di regolarità dell'istruttoria e legittimità del presente provvedimento espressa dal Responsabile della UOC proponente;
- l'attestazione di regolarità contabile e della relativa copertura economica da parte del Responsabile della UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità;

Visti i pareri del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Sociosanitario, resi per quanto di competenza, ai sensi dell'art. 3 del D.lgs. n. 502/1992 e s.m.i;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

1. di autorizzare l'effettuazione del progetto di ricerca dal titolo: "JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYNOVIAL TISSUE ANALYSIS FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION - (JURASSIC)", a cui è stato assegnato dal Ministero il codice Workflow PNRR-MCNT1-2023-12378312, Responsabile Scientifico: Prof.ssa C. B. Chighizola, UOC Clinica Reumatologica Pediatrica, CUP D49J24000090006, Prog. Int. PNRR03, presentato e finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del 2° bando PNRR, Missione 6, Componente C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN e conseguentemente recepire il finanziamento di € 721.292,00;
2. di dare atto che Regione Lombardia, in qualità di Soggetto attuatore/beneficiario, e il Responsabile Scientifico, Prof.ssa C. B. Chighizola hanno sottoscritto la convenzione attuativa con la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute (all. sub lettera "A");
3. di dare atto che l'ASST ha sottoscritto la convenzione con Regione Lombardia, (Direttore Generale in data 29 agosto 2024 e Responsabile Scientifico Prof.ssa C. B. Chighizola, in data 11 settembre 2024), allegata quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento (sub lettera "B"), disciplinante modalità e termini di realizzazione del progetto di ricerca in oggetto;
4. di dare atto che il progetto, di durata biennale, ha avuto inizio il 30/08/2024 e terminerà il 29.08.2026, salvo proroga;
5. di dare atto che l'ASST, in qualità di Unità Operativa Coordinatore, stipulerà con l'AOUC Policlinico di Bari, un protocollo di intesa per regolamentare i rapporti tra le parti per la realizzazione del progetto e le modalità di versamento delle quote spettanti, come di seguito riportate:

Unità Operativa		Importo
UO2	UO Reumatologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Consortiale Policlinico Di Bari	€ 290.897,00

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

6. di incaricare le competenti UUOCC all'espletamento delle procedure necessarie per l'effettuazione della ricerca, sulla base delle richieste del responsabile scientifico, nel rispetto del cronoprogramma, con riferimento alle autorizzazioni di spesa;
7. di dare atto l'introito derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 721.292,00, sarà annotato al conto del bilancio 2024 indicato nel primo foglio della presente deliberazione e che verrà versato all'ASST Gaetano Pini – CTO, secondo le modalità indicate in parte motiva e sarà utilizzato sulla base del piano di spesa sopra riportato (all. sub lettera "D") e rendicontato secondo le indicazioni contenute nell'art. 6 della Convenzione attuativa (all. sub lettera "A");
8. di annotare gli oneri derivanti dal presente provvedimento, pari a complessivi € 721.292,00, per il periodo 30.08.2024 – 29.08.2026, salvo eventuale proroga della durata massima di 6 mesi, ai conti di bilancio indicati nel primo foglio della presente deliberazione;
9. di dare atto che il provvedimento è immediatamente esecutivo ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015;
10. di disporre la pubblicazione del provvedimento all'Albo Pretorio on line aziendale, ai sensi dell'articolo 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015.

IL DIRETTORE SANITARIO
(Dott. Cesare CANDELA)

IL DIRETTORE SOCIO SANITARIO
(Dott.ssa Rossana GIOVE)

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Marco PATERNOSTER)

IL DIRETTORE GENERALE
(Dott.ssa Paola LATIQUADA)

UOC Gestione Operativa Next Generation EU

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento
Responsabile del Procedimento ex l. 241/90: dott. Luigi Ortaglio
Pratica trattata da: Dott.ssa Ilaria Riela
ATTI n. 2023-1.4.13/1.1



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **571** del **13 NOV. 2024**

RELATA DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è pubblicata all'albo pretorio informatico di quest'Azienda sul sito internet istituzionale, così come previsto dall'art. 32, comma 1, L. 69/2009, e dall'art. 8 del D. Lgs.33/2013, dal **14 NOV. 2024** e vi rimarrà per quindici giorni consecutivi.

La deliberazione si compone di n. 11 pagine e n. 4 allegati.

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto

Stefano Spodi

Per copia conforme all'originale per uso amministrativo
Milano, lì _____

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto

SCHEMA DI CONVENZIONE CON L'ASST CENTRO SPECIALISTICO ORTOPEDICO TRAUMATOLOGICO GAETANO PINI - CTO, QUALE ENTE ATTUATORE ESTERNO CAPOFILA DEL PROGETTO DI RICERCA PNRR-MCNT1-2023-12378312 "JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYNOVIAL TISSUE ANALYSIS FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION - (JURASSIC)" - CUP MASTER D49J24000090006, FINANZIATO DAL PNRR - MISSIONE M6 - COMPONENTE C2 - INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN -SECONDO BANDO

PREMESSO che:

- il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 ha istituito il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell'Unione Europea;
- 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. "Rafforzamento e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", è finalizzata a rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento:
 - 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;
 - il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti."
- il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 luglio 2021 ha individuato le amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, del coordinamento delle relative attività di gestione, nonché del loro monitoraggio, rendicontazione e controllo;
- la legge 30 dicembre 2020, n. 178, art. 1, demanda, al comma 1042, a decreti del Ministro dell'economia e delle finanze (MEF) le procedure amministrativo-contabili per la gestione e rendicontazione delle risorse dedicate all'attuazione del Programma Next Generation EU e prevede, al comma 1043, la messa a disposizione da parte del MEF di un apposito sistema informatico per supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU;
- il Decreto del MEF del 23 novembre 2021, che modifica la tabella A allegata al decreto del MEF del 6 agosto 2021, recante assegnazione delle risorse finanziarie previste per l'attuazione degli interventi del PNRR e ripartizione di traguardi e obiettivi per scadenze semestrali di rendicontazione, attribuendo all'intervento di investimento M6C2 2.1. "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN" un importo complessivo di euro 524,140 Mln;
- il decreto del Ministro della Salute, di concerto con il MEF, del 15 settembre 2021, ha istituito l'Unità di Missione del Ministero della Salute titolare di interventi PNRR;
- in data 31/05/2022 è stato sottoscritto dal Presidente della Regione Lombardia e dal Ministro della Salute il CIS – Contratto Istituzionale di Sviluppo;
- con il decreto del Segretario Generale della Lombardia n. 4762 del 22.03.2024 il direttore generale Welfare, dott. Marco Cozzoli, è stato nominato quale referente unico della parte (referente unico regionale), ai sensi dell'art. 3 comma 2 del CIS;

VISTI i Decreti-Legge per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza, nonché i decreti e le circolari del Ministero della Salute e le circolari del MEF in materia di PNRR;

DATO ATTO che:

- in data 24 aprile 2023 è stato pubblicato l'Avviso pubblico del Ministero della Salute – di seguito Avviso-- registrato dall'ufficio centrale di bilancio il 5 maggio 2023, al n. 541 per la presentazione e selezione di progetti di ricerca a valere sulla Missione M6 Componente C2 Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN finanziato dall'Unione europea Next Generation EU aventi ad oggetto seguenti tematiche:
 - Proof of concept (PoC)
 - Tumori Rari (TR)
 - Malattie Rare (MR)
 - Malattie Croniche non Trasmissibili (MCn2T) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali, linee a) Innovazione in campo diagnostico e b) Innovazione in campo terapeutico
 - Malattie Croniche non Trasmissibili (MCn1T) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali, linee a) Fattori di rischio e prevenzione e b) Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;
- l'Avviso prevedeva in particolare
 - la presentazione dei progetti da ricercatori operanti presso Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie Locali e Aziende Ospedaliere Universitarie e altri Enti del SSN tramite le proprie Regioni in qualità di Destinatari istituzionali che quindi avevano il compito di validare le proposte sulla piattaforma ministeriale utilizzata per la presentazione (Workflow della Ricerca- di seguito WFR);
 - una preselezione, attuata attraverso la valutazione comparativa delle Lettere di Intenti-LOI- in base al curriculum vitae del ricercatore proponente e del gruppo di ricerca (cosiddetta procedura di triage);
 - la valutazione dei progetti esecutivi presentati dai ricercatori le cui Lettere di Intenti superavano la preselezione;
- la DG Welfare ha validato 9 su 11 LOI provenienti da ricercatori operanti presso le proprie ASST e 7 progetti esecutivi, a seguito del superamento del triage;
- in data 5 aprile 2024 il Ministero della Salute ha pubblicato le graduatorie approvate con decreto del Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie n. 5 del 29 marzo 2024, registrato dall'ufficio centrale di bilancio in data 4 aprile 2024 con visto n.225,
- con messaggio pervenuto attraverso il Workflow della Ricerca-WFR l'8.04.2024-Il Ministero della Salute ha comunicato l'ammissione al finanziamento del progetto PNRR-MCNT1-2023-12378312 "Juvenile idiopathic arthritis: synovial tissue Analysis for treatment reSponse prediction- (JURASSIC)" assegnando l'importo di euro 721.292,00;
- il responsabile scientifico (Principal Investigator) del progetto è la Dott.ssa Cecilia Beatrice Chighizola che svolgerà l'attività di ricerca presso l'ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini – CTO, di seguito Azienda;
- la convenzione tra Regione Lombardia e il Ministero della Salute e il Principal Investigator è stata sottoscritta in data 24.05.2024 ed è stata trasmessa all'Azienda;
- la Direzione Generale Welfare sottopone all'Azienda, quale ente attuatore esterno capofila, la presente convenzione per disciplinare i tempi e le modalità di realizzazione del progetto, nonché del monitoraggio tecnico-scientifico ed economico-amministrativo e del trasferimento delle risorse in modo coerente e conseguente a quelli già definiti nella convenzione tra Regione e il Ministero della Salute;

TRA

Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare, Codice Fiscale 80050050154, rappresentata dal Direttore Generale pro-tempore Dott. Marco Cozzoli, domiciliato ai fini della carica presso la sede della Direzione, in P.za Città di Lombardia 1, 20124 Milano, di seguito DG Welfare

E

L'Azienda Socio-Sanitaria Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini - CTO - codice fiscale 9320530968, rappresentata dal Direttore Generale pro tempore dott.ssa Paola Lattuada, domiciliato, ai fini della presente convenzione, presso la sede dell'Azienda in Piazza Cardinal Andrea Ferrari, 1 20122 Milano, di seguito, ente attuatore

E

La Dott.ssa Cecilia Beatrice Chighizola responsabile del progetto di ricerca, di seguito Principal Investigator

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1 - Premesse

1. Le premesse costituiscono parte integrante della presente convenzione.

Art. 2 - Oggetto

1. La presente convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice PNRR-MCNT1- 2023-12378312 dal titolo "JUvenile idiopathic arThritis: synovial tissue Analysis for treatment reSponse predICtion- (JURASSIC)" 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. Le Parti sono i responsabili congiuntamente dell'attuazione del progetto in questione e si impegnano a condurre la ricerca in conformità al progetto approvato dal Ministero della Salute- di seguito MdS -che costituisce allegato non parte integrante della presente convenzione e in ottemperanza a quanto previsto dall' Avviso.
4. Le Parti convengono che i contenuti del progetto potranno essere eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione, senza necessità di una nuova espressa sottoscrizione della presente convenzione, a seguito dell'approvazione regionale e/o ministeriale delle richieste di variazione, come specificato nei successivi artt. 9 e 10.

ART 3 -Termini di attuazione del progetto

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 10.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 31 agosto 2024 e la data di avvio va comunicata al MdS, ex Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in Sanità, con nota congiunta sottoscritta digitalmente dal Principal Investigator della ricerca e dal dirigente regionale competente per materia almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma.
3. L'ente attuatore, entro e non oltre 20 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del MdS al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
 - 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 o dei ricercatori del medesimo e che, in ogni caso, sarà attuata ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - 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 della stessa elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà attuata ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - la dichiarazione con la quale il legale rappresentante dell'ente attuatore 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, confermata dall'interessato;
 - 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;
 - 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 dell'ex Direzione genale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 - la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
4. Il mancato adempimento delle disposizioni di cui ai precedenti commi 2) e 3) equivale a rinuncia al progetto e comporta la decadenza del finanziamento.

Art. 4- Obblighi delle Parti

1. Con la sottoscrizione della presente convenzione, l'ente attuatore e il Principal Investigator, per quanto di competenza, si obbligano a:
 - rispettare tutte le disposizioni previste dalla normativa comunitaria e nazionale, con particolare riferimento al Reg. (UE) 2021/241 e al D. L. n. 77/2021, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n. 108, alla normativa sugli Aiuti di Stato e altresì eventuali previsioni normative, orientamenti o istruzioni tecniche emanate dal MdS, dal MEF, dalla Commissione Europea, da Regione ovvero da altri soggetti coinvolti nell'attuazione verifica e controllo degli interventi PNRR, anche successivamente alla sottoscrizione della presente convenzione;
 - 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 indebitamente assegnati;
 - 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 anche disaggregati per genere, l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani ed eventuali ulteriori requisiti e condizionalità specifiche dell'investimento oggetto della presente convenzione;
 - adottare proprie procedure interne, assicurando la conformità ai regolamenti comunitari e a quanto indicato dal MdS nella descrizione delle funzioni e delle procedure in essere;
 - dare piena attuazione al progetto approvato nei modi e nei tempi previsti garantendo l'avvio tempestivo delle attività per non incorrere in ritardi attuativi e sottoponendo al MdS eventuali modifiche;
 - rispettare i criteri di ammissibilità delle spese e delle quote percentuali previste dall'Avviso per le varie voci di costo nonché della quota destinata alle strutture del Mezzogiorno, tenendo conto che i limiti saranno calcolati, a consuntivo, sulle spese rendicontate ed eleggibili, al netto di eventuali economie o di spese non riconosciute;
 - 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. e 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 MdS;
 - comunicare a Regione eventuali fattori che possano determinare ritardi sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma e mitigare e gestire



i rischi connessi al progetto con azioni mirate tenendo conto dell'andamento gestionale delle caratteristiche tecniche;

- occuparsi della gestione economica del finanziamento con particolare riferimento al trasferimento alle altre unità operative delle quote di spettanza;
- tenere i rapporti con le altre unità operative;
- 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 anticiclaggio ("titolare effettivo");
- 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;
- 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. 77/2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 108/2021 - che dovranno essere messi a disposizione su richiesta di Regione o 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;
- fornire tutte le informazioni funzionali alle verifiche da parte degli uffici preposti al controllo di Regione, del MdS, dell'Unità di Audit, della Commissione europea e di altri organismi autorizzati, rendere disponibili i documenti giustificativi delle spese sostenute e dei target realizzati e facilitare eventuali ispezioni in loco;
- assicurare che le spese rendicontate non siano oggetto, anche parzialmente, di altri finanziamenti, contributi o agevolazioni a valere su fondi pubblici nazionali e/o comunitari (divieto del doppio finanziamento) e che siano state effettuate entro il periodo di svolgimento del progetto e che i pagamenti siano predisposti secondo le procedure stabilite dal MdS, nel rispetto del piano finanziario e cronoprogramma di spesa approvato e siano completati entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento in "ReGiS";
- 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;
- assicurare l'eventuale anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal MdS o da Regione;
- garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che il MdS riceva tutte le informazioni necessarie, per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;



- 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 del MdS, le informazioni necessarie
 - 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;
 - garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il MdS 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 MdS in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;
2. Alla DG Welfare, quale Destinatario Istituzionale, compete il trasferimento del finanziamento ministeriale all'ente attuatore, il monitoraggio delle attività nel rispetto del piano esecutivo ed economico e del cronoprogramma, da attuarsi insieme agli organi ministeriali competenti, l'invio al MdS della documentazione sullo stato di avanzamento del progetto ai 12 mesi e di quella finale prevista nonché ogni richiesta relativa al progetto soggetta ad approvazione del MdS o comunicazione tramite il portale del Workflow della ricerca, la validazione delle rendicontazioni intermedie e finali e la gestione dei rapporti con il MdS.

Art. 5 – Risorse e modalità di erogazione

1. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a € 721.292,00 (euro settecentoventunomiladuecentonovantadue/00) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare 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.
2. L'erogazione dei fondi avverrà secondo il seguente schema:
 - massimo 40% al momento della comunicazione dell'inizio dell'attività di ricerca e del codice unico del progetto, a titolo di anticipazione;
 - un'ulteriore quota a rimborso per massimo complessivo pari al 70% dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, previa richiesta di pagamento a titolo

di rimborso per le spese effettivamente sostenute, come risultanti dal sistema informatico ReGiS di cui dall'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, come specificato nel successivo art. 6.

- il saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, previa richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio ReGiS, come specificato nel successivo art. 6.
3. Al termine delle verifiche l'ex Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in Sanità comunicherà dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del MdS le risultanze per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.
 4. Ai fini dell'erogazione della rata intermedia, tutta la documentazione a supporto delle spese dovrà essere caricata in ReGiS entro 10 giorni dalla comunicazione di approvazione della relazione scientifica intermedia.
 5. La DG Welfare non è responsabile per i ritardi nell'erogazione dei fondi connessi al mancato rispetto da parte dell'ente attuatore dei termini di invio della documentazione prevista ai 12 e 24 mesi, di cui ai successivi articoli, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi da parte del MdS.

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

1. Il monitoraggio tecnico scientifico del progetto sarà svolto dalla ex Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità del MdS, di seguito DGRIC, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il MdS stesso.
2. L'ente attuatore insieme alle proprie unità operative è delegato a operare sul sistema informatico "ReGiS" finalizzato a raccogliere, registrare e archiviare in formato elettronico per il CUP Master e i CUP collegati 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.
3. L'Ente attuatore insieme alle proprie unità operative dovrà garantire la correttezza, l'affidabilità e la congruenza con il tracciato informativo previsto per l'alimentazione di "ReGiS" dei dati di monitoraggio 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;
4. L'ente attuatore dovrà in particolare:
 - registrare in "ReGiS" su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto 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 MdS;
 - implementare semestralmente il sistema "ReGiS" con 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 dell'Avviso, entro il 10 gennaio (con riferimento al periodo 1° luglio-31 dicembre dell'anno precedente) ed entro il 10 luglio (con riferimento al periodo 1° gennaio-30 giugno del medesimo anno).

- caricare in "ReGiS", allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), la relazione scientifica intermedia e finale di cui ai successivi punti 7) e 8) e i relativi pareri del MdS, i documenti riferiti alle procedure, i giustificativi di spesa e pagamento necessari ai controlli ordinari di legalità e ai controlli amministrativo-contabili a norma di legge, i documenti attestante il perseguimento delle milestones e dei target associati alla misura PNRR di riferimento;
 - creare i rendiconti multipli che dovranno essere validati e inviati tramite "ReGiS" da Regione;
 - garantire che tutte le unità operative implementino il sistema ReGiS in modo tempestivo e conforme alle circolari del MEF, alle indicazioni dell'Unità di Missione 6-Salute o regionali, sostituendosi alle stesse in caso di inerzia;
 - inviare le richieste di pagamento con le modalità e le tempistiche e la documentazione che saranno indicate da Regione;
5. Regione curerà la trasmissione al MdS della medesima documentazione prevista ai 12 e 24 mesi attraverso il portale Workflow della Ricerca.
 6. Le spese incluse nelle richieste di pagamento dell'ente attuatore, 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 MdS.
 7. Nello specifico, l'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del MdS 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.
 8. La DGRIC 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 venti(20) giorni da tale termine, l'ente attuatore trasmette a Regione la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante 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.
2. Regione attiverà le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora

l'MdS abbia disposto in tal senso, in caso in cui l'ente attuatore non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.

3. La DGRC, previa comunicazione preventiva, ha facoltà di comunicare all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del medesimo MdS, 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 MdS potrà procedere con il rimborso a saldo. Regione non è responsabile per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti, in caso non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione.
4. Il MdS, previa comunicazione preventiva, 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 ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre venti (20) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, l'ente attuatore, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette alla DG Welfare 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 dell'Avviso in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'area del meridione
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi dell'Avviso (certificato di verifica finanziaria) redatta in lingua inglese e italiana, 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 sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e la documentazione di supporto deve essere a disposizione del MdS e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso l'ente attuatore, che deve provvedere alla relativa custodia.
4. Il MdS provvede ad applicare le seguenti decurtazioni del finanziamento nei seguenti casi:
 - riduzione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al MdS in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 - riduzione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al MdS in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
5. Il MdS, previa comunicazione preventiva, 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 sia trasmessa al MdS dopo il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
6. La Regione potrà chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa all'ente attuatore sia di propria iniziativa che nell'ipotesi in cui il MdS reputi la relazione finale non idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati o reputi la rendicontazione incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
7. Il mancato o non esaustivo riscontro da parte dell'ente attuatore delle richieste di cui al precedente comma, entro i 15 giorni successivi, possono determinare il parere negativo ministeriale in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo e l'eventuale decisione di restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati.
8. Il MdS, previa comunicazione preventiva, 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 l'ente attuatore ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 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, l'ente attuatore, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite 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 ministeriale. La DG Welfare curerà la trasmissione della richiesta attraverso il portale del Workflow della ricerca.
2. La richiesta di modifica, che deve essere motivata da necessità scientifiche e essere necessaria per il raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, sarà efficace

solo dopo l'approvazione ministeriale con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole unità operative da parte dell'ente attuatore.

3. 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 solo dopo 3 mesi dall'approvazione ministeriale dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia (scientifica o economica).
4. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è vincolante solo relativamente al 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.
5. In caso di variazione di budget interna all'unità operativa, l'ente attuatore deve informare Regione che è tenuta a verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dall'Avviso.
6. Modifiche attuate senza la preventiva autorizzazione possono comportare la sospensione del finanziamento o la risoluzione della convenzione con il conseguente recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 10 Proroga

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal MdS 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 dell'Ente attuatore e dal Principal Investigator, che Regione trasmetterà al MdS 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 dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 3 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte dell'ente attuatore e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità di raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del MdS.

Art. 11 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, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui l'ente attuatore 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 a Regione.
3. L'ente attuatore 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 -per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al MdS - 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 MdS 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. Regione e il MdS potranno 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. 12 Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo

1. Il finanziamento concesso potrà essere sospeso o revocato in tutto o in parte con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
 - modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
 - mancato rispetto dei vincoli previsti dall'Avviso;
 - mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 4 della presente convenzione;
 - mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
 - mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
 - 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;
 - modifiche del progetto o variazioni nella distribuzione dei fondi tra le unità operative non autorizzate;
2. Il finanziamento potrà essere ridotto in misura variabile nel caso di mancato rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese di cui all'art. 10 dell'Avviso, in caso di spese eccedenti i massimali previsti per alcune categorie, costi delle pubblicazioni in cui non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
3. L'ente attuatore deve adempiere all'onere di invio della documentazione prevista ai 12 mesi di attività e di quella conclusiva in tempo utile mettendo in condizione Regione di rispettare a sua volta le sue scadenze nei confronti del MdS.
4. Le decurtazioni applicabili sono:
 - a. nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui l'ente attuatore 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;
 - b. nella misura del 10% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al MdS in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;



- c. nella misura del 20% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano inviate al MdS in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
- d. nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui l'ente attuatore 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;
- e. nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui l'ente attuatore 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. 13 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, l'ente attuatore può chiedere che eventuali problematiche siano sottoposte al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il MdS.
2. L'ente attuatore e il Principal Investigator accetteranno il parere espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.
3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine all'Avviso, il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 14 Risoluzione per inadempimento

1. La risoluzione eventuale della convenzione tra Regione e il MdS in conseguenza al mancato rispetto degli obblighi posti a carico dell'ente attuatore o a una condotta dello stesso che pregiudichi l'assolvimento da parte del MdS degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria determina la risoluzione anche della presente convenzione.

Art. 15 Diritto di recesso

1. Il MdS potrà recedere in qualunque momento dagli impegni assunti nei confronti della DG Welfare qualora, a proprio giudizio, nel corso di svolgimento delle attività, intervengano fatti o provvedimenti che modifichino la situazione esistente all'atto della stipula della convenzione con Regione o ne rendano impossibile o inopportuna la conduzione a termine. In tal caso Regione recederà dalla presente convenzione.

Art. 16 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. L'ente attuatore prende atto che tutte le comunicazioni con il MdS avvengono attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca a disposizione della DG Welfare nonché laddove necessario attraverso il sistema "ReGiS".
2. L'ente attuatore attraverso il proprio rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca e inviare tutte

le comunicazioni alla DG Welfare via pec, all'indirizzo welfare@pec.regione.lombardia.it

Art. 17 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. 18 Trattamento dati personali ai sensi del D.Lgs 196/2003, del Regolamento UE 2016/679-GDPR e del D.Lgs 10 agosto 2018, n. 101

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. 19 Disposizioni Finali

1. Per quanto non previsto dalla presente convenzione si rinvia all'Avviso e alle norme comunitarie e nazionali di riferimento.
2. La presente convenzione non è soggetta a registrazione se non in caso d'uso ai sensi della normativa vigente. Le eventuali spese di registrazione saranno a carico della parte richiedente.
3. L'imposta di bollo è assolta a cura dell'ente attuatore.
4. La presente convenzione, composta da 19 articoli e dal progetto, allegato non parte integrante, viene sottoscritta con firma digitale, ai sensi dell'articolo 24 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82.

Letto, approvato e sottoscritto:

Per la Regione Lombardia – Direzione Generale Welfare:

Il Direttore Generale

Dott. Marco Cozzoli

Per l' Ente attuatore

I'ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini - CTO

Il Direttore Generale

Dott. ssa Paola Lattuada

Per presa visione e accettazione

IL Principal Investigator

Dott.ssa Cecilia Beatrice Chighizola

www.Albopretorionline.it 14/1/24

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 Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **REGIONE LOMBARDIA** e il Principal Investigator della ricerca **Cecilia Beatrice Chighizola**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR **PNRR-MCNT1-2023-12378312**, dal titolo **“JUvenile idiopathic aRthritis: synovial tissue Analysis for treatment reSponSe predICtion (JURASSIC)”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

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 e ss.mm.ii.;

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 Circolare del 28 marzo 2024, n. 13 "Integrazione delle Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti Attuatori. Adozione delle Appendici tematiche: La prevenzione e il controllo del conflitto di interessi ex art. 22 Reg. (UE) 2021/241; La duplicazione dei finanziamenti ex art. 22 par. 2 lett. c) Reg. (UE) 2021/241";

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 annessa tabella A ha distinto gli interventi di cui alla Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 - "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del Servizio Sanitario Nazionale" del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza nei sub-interventi, per risorse complessive pari a €524.140.000,00 così ripartite:

- 2.1.1 - progetti di ricerca finanziati con voucher Proof of concept, per € 100.000.000,
- 2.1.2 - progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000
- 2.1.3 - progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000;

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 del primo avviso pubblico PNRR - Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1;

VISTO il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. *Innovazione in campo diagnostico*; b. *Innovazione in campo terapeutico*; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui

sistemi sanitari e socioassistenziali: *a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;*

VISTO il decreto del Ministro della salute del 28 dicembre 2023 n.136, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 19 gennaio 2024 con n.62 e dalla Corte dei conti in data 5 febbraio 2024 con n.263 con il quale, a seguito delle risultanze della graduatoria dei progetti di ricerca afferenti al primo avviso pubblico PNRR, approvata con decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, è modificata l'allocazione delle risorse finanziarie indicate nell'allegato 1 del sopracitato decreto ministeriale 1° aprile 2022 assegnate al secondo avviso pubblico PNRR per i progetti di ricerca sulle seguenti tematiche progettuali: Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

VISTO il decreto n.5 del 29 marzo 2024 del Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Ministero in data 4 aprile 2024 al n.225, con il quale, in osservanza alle disposizioni del Comitato tecnico sanitario, sezione c) espresse all'unanimità nella riunione del 26 marzo 2024, è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del secondo avviso pubblico PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Tumori Rari, Malattie Rare, Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Innovazione in campo diagnostico; Innovazione in campo terapeutico), Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), e sono stati individuati i Destinatari istituzionali e i Principal Investigator;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 30 ottobre 2023, n. 196, recante il nuovo «Regolamento di organizzazione del Ministero della salute» ai sensi dell'articolo 6-bis del decreto legge 11 novembre 2023, n. 173, che abroga il precedente Regolamento di organizzazione di cui al Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59;

VISTO il decreto del Ministro della Salute del 3 gennaio 2024, recante la disciplina transitoria dell'assetto organizzativo del Ministero della Salute previsto dal D.P.C.M. 30 ottobre 2023, n. 196;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica del 21 febbraio 2024 registrato alla Corte dei conti il 29 febbraio 2024 al n. 433 con il quale il dott. Giovanni Leonardi è stato nominato Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute;

TENUTO CONTO che la ex Direzione generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità risulta attualmente priva di titolare;

VISTO il decreto del Ministro della Salute del 4 marzo 2024, comunicato agli organi di controllo, con il quale per il corrente esercizio finanziario ai dirigenti generali titolari dei Centri di responsabilità amministrativa, sulla base delle linee programmatiche, degli obiettivi strategici e dei risultati attesi definiti nella Direttiva generale per l'attività amministrativa e la gestione per l'anno 2024, emanata dal Ministro della Salute in data 29 febbraio 2024 e in corso di registrazione, sono stati assegnati i contingenti delle risorse umane, nonché le risorse economico-finanziarie indicate nei rispettivi programmi di spesa e relative azioni sottostanti dello stato di previsione del Ministero della Salute;

CONSIDERATO che il citato decreto del 4 marzo 2024 ha assegnato al Dipartimento della Prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie anche le risorse economico-finanziarie del programma 17.20 Ricerca per il settore della sanità pubblica, con le relative azioni sottostanti;

VISTO il decreto del Ministro dell'8 aprile 2015, recante "Individuazione degli uffici dirigenziali di livello non generale";

VISTO il decreto direttoriale del 22 febbraio 2022, registrato dalla Corte dei Conti in data 23 marzo 2022 al numero 670, con il quale ai sensi dell'art. 19, comma 5, del D. Lgs. n. 165/2001, è stato conferito, alla Dr.ssa Maria Teresa Camera D'Afflitto, Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, l'incarico dirigenziale non generale di durata triennale, a decorre dal 1° marzo 2022 fino al 28 febbraio 2025;

CONSIDERATO che l'Ufficio 3 di questa Direzione generale è competente, tra l'altro, alla sottoscrizione, al monitoraggio e alla verifica dei progetti di ricerca concernenti gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS);

TENUTO CONTO che dal 1° aprile 2024 l'incarico di direttore dell'Ufficio 3 ex DGRIC risulta vacante a seguito del collocamento a riposo del Dirigente titolare;

VISTO il decreto del Capo Dipartimento ad interim del 22 aprile 2024 con il quale è stata affidata alla dott.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto la sottoscrizione delle convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui al 2° avviso pubblico nell'ambito del PNRR, sia relativamente agli IRCCS che relativamente a tutti gli altri soggetti attuatori-beneficiari delle risorse ovvero Regioni e Province autonome e Istituto superiore di sanità;

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma Workflow della ricerca in data 8 aprile 2024 con il quale è stato comunicato al Soggetto attuatore-beneficiario 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 dalla **Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto** – Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "Ex DGRIC")

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **REGIONE LOMBARDIA** del progetto, rappresentato dal Dott. **MARCO COZZOLI** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **80050050154** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **Cecilia Beatrice Chighizola** (codice fiscale **CHGCLB81B64F2050**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT1-2023-12378312** dal titolo "**JUvenile idiopathic arRthritis: synovial tissue Analysis for treatment reSponSe predICtion (JURASSIC)**"

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 **REGIONE LOMBARDIA** codice fiscale **80050050154**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **Cecilia Beatrice Chighizola**, codice fiscale **CHGCLB81B64F2050**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT1-2023-12378312** dal titolo "**JUvenile idiopathic arRthritis: synovial tissue Analysis for treatment reSponSe predICtion (JURASSIC)**", 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 dal presente 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 31 agosto 2024, 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 attuatore-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 rappresentante e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER 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 attuatore-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 Ex DGRIC 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 **€721.292,00 (settecentoventunomiladuecentonovantadue/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, 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 dal presente avviso pubblico 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) 2021/241;
- 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 pubblico, 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 Ex DGRIC, 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 Ex DGRIC 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 Ex DGRIC, 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 Ex DGRIC 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 attuatore-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'area 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 dal presente avviso pubblico 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 Ex DGRIC 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 attuatore-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 europeo, che certifichi la correttezza della procedura di spese, la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionali 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 nel presente avviso pubblico 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 massimo complessivo pari al 70% 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 pari al 30% (ovverosia fino al 100% della richiesta complessiva) 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 Ex DGRIC 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 ovvero sia 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 sia 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 dal presente avviso pubblico;
 - 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 del presente avviso pubblico; 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 Ex DGRIC 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 pubblico 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

Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto - Direttore dell'Ufficio 4
Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore-beneficiario **REGIONE LOMBARDIA,**
MARCO COZZOLI, codice fiscale **CZZMRC74C13F205C** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **Cecilia Beatrice Chighizola**, codice fiscale **CHGCLB81B64F2050**

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

1 - General information

Project code: PNRR-MCNT1-2023-12378312

Project topic: E2) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazione in campo terapeutico

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

PI / Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Institution that perform as UO for UO1: ASST G. Pini - CTO

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

Proposal title: Juvenile idiopathic arthritis: synovial tissue Analysis for treatment Response prediction (JURASSIC)

Duration in months: 24

MDC primary: Ematologia e Immunologia

MDC secondary: Ortopedia

Project Classification IRG: Musculoskeletal, Oral and Skin Sciences

Project Classification SS: Arthritis, Connective Tissue and Skin - ACTS

Project Keyword 1: Rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, osteoarthritis, scleroderma, psoriatic arthritis, spondyloarthropathies, vasculitides, polymyalgia rheumatica, fibromyalgia, palindromic arthritis, Lyme arthritis, septic arthritis, juvenile arthritis, polymyositis, dermatomyositis, crystal-induced diseases, and undifferentiated connective tissue diseases.

Project Request: **Animals:** ☐

Humans: ☒



Clinical trial: ☐

Project total financing request to the MOH: € 721.292

Free keywords: Synovial tissue analysis

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'.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

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).	<input checked="" type="checkbox"/>
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	<input checked="" type="checkbox"/>
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).	<input checked="" type="checkbox"/>
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.	<input checked="" type="checkbox"/>

Personal data protection



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

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic condition in childhood. To achieve clinical remission and prevent joint damage, treatment is usually required. The treatment response is not uniform, with several patients achieving rapid disease remission and others maintaining continuous disease activity despite changing multiple therapies. In at least half of cases, childhood-onset arthritis can persist into adulthood requiring long-term medical care, carrying consistent personal disease burden and socioeconomic costs. To date, no individual biological and clinical feature or combination of factors is available to predict response to different drugs. Seminal works on synovial tissue analysis (STA) have demonstrated its clinical utility when integrated in the decision process for routine management of rheumatoid arthritis. STA allows identifying different pathotypes (lympho-myeloid, myeloid, pauci-immune), which contribute to the diverse clinical phenotypes, outcomes and response to treatment. To date, no study has addressed the role of synovial pathotypes in JIA. This study proposal aims at i) characterizing histological and immunohistochemical STA pathotypes in JIA and validating their clinical utility; ii) assessing inter-site comparability of STA in JIA; data raised in RA from multiple matched joints suggest that synovial specimens from a single joint are representative of the overall synovial environment; iii) evaluating the longitudinal reproducibility of STA, since changes in synovial pathobiology over the disease course might occur due to several factors including therapy; and iv) developing an algorithm to predict the response to different treatments by integrating clinical and laboratory data, joint ultra-sound (US) features and STA. Data from the JURASSIC study might impact the therapeutic approach to paediatric and adult JIA patients with socioeconomic advantages.

The study plan will include:

WP1) Patients with oligoarticular or polyarticular JIA will be recruited at 2 large referral centres for JIA: 50 children with newly diagnosed JIA, 70 paediatric and 130 adult patients with articular flare. Included patients will be followed every 3 months over 18 months; clinical features (age at onset, age at study inclusion, JIA category, BMI, smoking, ANA/RF/ACPA positivity, previous and ongoing treatments, comorbidities, ...) and validated measures of joint and eye disease activity will be recorded.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

At study inclusion and in case of at least one clinically inflamed joint during follow-up, the following procedures will be performed:

WP2) Joint disease activity and the pattern of joint involvement will be confirmed by US.

WP3) Nanoscopic biopsies will be performed in inflamed joints; at least 6-8 synovial samples of macroscopically inflamed synovial membrane will be collected.

WP4) Synovial specimens will be stained for Hematoxylin and Eosin, the following parameters will be evaluated: number of layers of synovial lining, inflammatory cell infiltrate (pattern of distribution and predominant cell types), and stromal cell density. A semi-quantitative score (Krenn Synovitis Score) will be calculated. Pathotypes will be assessed by immunohistochemistry, using CD3, CD20, CD68 and CD138 as lineage markers.

WP5) Clinical and demographic data, STA and US features will be integrated in a statistical model to predict response to different treatments.

WP6) Results will be disseminated.



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

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - ASST G. Pini - CTO	09320530968	Clinical Rheumatology and Medical Sciences	Patients' recruitment - US assessment - Nanoscopic biopsies - Histological and immunohistochemistry analysis - Statistical analysis		X
2 - Regione Puglia	04846410720	UOC Reumatologia Universitaria	Patients' recruitment - US assessment - Nanoscopic biopsies	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Gerosa Maria	ASST G. Pini - CTO	Patients' recruitment and collection of clinical data
2 - Randelli Pietro Simone	ASST G. Pini - CTO	Nanoscopic synovial biopsies
3 - Anelli Maria Grazia	Regione Puglia	Patients' recruitment and collection of clinical data
4 - Di Bernardo Andrea	ASST G. Pini - CTO	Histology and immunohistochemistry analysis of synovial samples
5 - Maioli Gabriella	ASST G. Pini - CTO	Patients' recruitment and collection of clinical data
6 Under 40 - Marino Achille	ASST G. Pini - CTO	Patients' recruitment and collection of clinical data
7 Under 40 - Costi Stefania	ASST G. Pini - CTO	Joint US assessment

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Gerosa Maria	X			02/12/1973	F
2 - Randelli Pietro Simone				01/07/1969	M
3 - Anelli Maria Grazia				09/11/1974	F
4 - Di Bernardo Andrea				13/01/1981	M
5 - Maioli Gabriella				19/09/1990	F
6 Under 40 - Marino Achille				24/09/1985	M
7 Under 40 - Costi Stefania				07/10/1992	F

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 - Lavista Marlea	Regione Puglia	23/10/1985	F	Joint US assessment	MD	Fellow in training
1 - CAPUANO ADRIANA	Regione Puglia	13/07/1989	F	Synovial biopsies	MD	Fellow in training

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: ASST Pini - CTO
 Piazza Andrea Ferrari 1
 20122 Milano - Italia

PEC: protocollo@pec.asst-pini-cto.it

Operative Unit Number 2:

Address: Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari
 Piazza Giulio Cesare 11
 70124 Bari - Italia

PEC: direzione.generale.policlinico.bari@pec.rupar.puglia.it

Operative Unit Number 3:

Address: /

PEC: /

Operative Unit Number 4:

Address: /

PEC: /



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: /

PEC: /

www.AlboPretorionline.it 14/11/24

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Chighizola	Last name at birth:
First Name: Cecilia Beatrice	Gender: F
Title: Principal investigator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 24/02/1981	Place of Birth: Milano
Official H index (Scopus or Web of Science): 28.0	
Scopus Author Id: 57193196812	ORCID ID: 0000-0002-3787-9632 RESEARCH ID: J-8731-2018
Contact address	

Current organisation name: ASST G. Pini - CTO
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical Rheumatology and Medical Sciences
Street: Piazza Cardinale Andrea Ferrari 1
Postcode / Cedex: 20122
Phone: +39335255416
Town: Milano
Phone 2: 02619112554



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
PhD in Experimental Pathology and Neuropathology, at University of Milan, Thesis Title: The pathogenic role of immune complexes containing scleroderma-specific autoantibodies	PhD	PhD in Experimental Pathology and Neuropathology, University of Milan	2013	2015
Specialization in Rheumatology at University of Milan, Italy Thesis Title: Gene expression studies in whole skin biopsies in limited cutaneous systemic sclerosis: identification of a vascular signature. 70/70 cum laude	Specialization / Specializzazione	Specialization in Rheumatology	2007	2011
Degree in Medicine and Surgery at Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy 110/110 cum laude Thesis Title: Erdheim-Chester disease: description of six cases and study of etiopathogenic mechanisms.	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2000	2006

Personal Statement:

JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients.

Dr Chighizola will be in charge of recruiting adult patients with JIA at UO1, where she manages a large transition rheumatology clinic. Dr Chighizola will also coordinate the project and supervise the statistical analysis in order to develop a clinically meaningful algorithm.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST G Pini - CTO, Milan University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health	Unit of Clinical Pediatric Rheumatology	Piazza Andrea Ferrari 1, 20122 Milan, Italy	Consultant Rheumatologist/Assistant Professor of Rheumatology	2021	2023
IRCCS Istituto Auxologico Italiano	Experimental Laboratory of Immunology and Rheumatology Researches	Cusano Milanino, Milan, Italy	Researcher/Consultant Rheumatologist	2019	2020
University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health	Experimental Laboratory of Immunology and Rheumatology Researches, IRCCS Istituto Auxologico Italiano Unit of Clinical Immunology and Rheumatology, San Luca Hospital, IRCCS Istituto Auxologico Italiano	Cusano Milanino, Milan, Italy	Assistant Professor of Rheumatology Consultant Rheumatologist	2016	2018
University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health	Experimental Laboratory of Immunology and Rheumatology Researches, IRCCS Istituto Auxologico Italiano,	Cusano Milanino, Milan, Italy	Post-Doc Research Fellow	2011	2015
Royal Free Hospital, London, UK University College London, UK	Division of Rheumatology	Royal Free Hospital Pond Street, London, UK	Clinical and Research Fellow	2010	2011

Other awards and honors

Awards



2019: EMEUNET Travel Bursary EULVIC congress
2018: Eberhard F. Mammen Award
2017: SIR Award, CORA 2017
2016: Best Poster Award, 4th systemic sclerosis world congress
2014: Award Verso EULAR 2015, SIR Congress
2014: Best Poster Award, 3rd systemic sclerosis world congress
2013: Travel grant BIOLUPUS, 10th International Lupus Congress
2012: Travel grant Gruppo Italiano LES, EULAR 2012
2011: APS ACTION Young Scholar Award

Other CV informations

30/09/2016: II-level Master in Translational Rheumatology, University of Trieste.



2021-2022: President of SIRyoung, the commission of the Italian Society off Rheumatology (SIR) dedicated to young rheumatologists

Since 2021, Dr Chighizola has been managing the outpatients transition rheumatology clinic at ASST G. Pini - CTO, Milan, Italy. Since then, she has been shifting the focus of her research on adult patients with childhood-onset rheumatic

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

conditions.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach	Review	1-27	90	2018	10.1016/j.jaut.2018.02.003	29449131	49	F
The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: A critical review of the literature	Article	980-984	24	2015	10.1177/0961203315572714	25697769	43	C
Novel mechanisms of action of the biologicals in rheumatic diseases	Review	6-16	47	2014	10.1007/s12016-013-8359-x	23345026	20	F
Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting clinically significant cardiac involvement in systemic sclerosis patients	Article	NOT_FOUND	30	2012	NOT_FOUND	22691215	20	F
Antiphospholipid antibodies and infertility: A gene expression study in decidual stromal cells	Article	146-149	18	2016	NOT_FOUND	27228630	10	F
N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide as predictor of outcome in scleroderma renal crisis	Article	122-128	34	2016	NOT_FOUND	27056603	7	F
The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review	Review	401-423	52	2017	10.1007/s12016-016-8582-3	27515671	52	F
Psychosocial burden in young patients with primary anti-phospholipid syndrome: An Italian nationwide survey (the AQUEOUS study)	Article	938-946	39	2021	NOT_FOUND	32940209	3	F
Serum chemerin in systemic sclerosis: A novel marker of early diffuse disease?	Article	S223-S224	35	2017	NOT_FOUND	28980906	3	F
Pediatric Antiphospholipid Syndrome: from Pathogenesis to Clinical Management	Article	NOT_FOUND	23	2021	10.1007/s11926-020-00976-7	33511497	4	C
Immune complexes containing scleroderma-specific autoantibodies induce a profibrotic and proinflammatory phenotype in skin fibroblasts	Article	NOT_FOUND	20	2018	10.1186/s13075-018-1689-6	30157947	23	C
Beyond thrombosis: Anti-β2GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome	Article	76-83	90	2018	10.1016/j.jaut.2018.02.002	29454510	47	F
Chronic non-bacterial osteomyelitis: a retrospective international study on clinical manifestations and response to treatment	Article	1255-1262	38	2020	NOT_FOUND	32828142	10	C
Scleroderma-specific autoantibodies embedded in immune complexes mediate endothelial damage: an early event in the pathogenesis of systemic sclerosis	Article	NOT_FOUND	22	2020	10.1186/s13075-020-02360-3	33168071	22	L
Juvenile Idiopathic Arthritis, Uveitis and Multiple Sclerosis: Description of Two Patients and Literature Review	Article	NOT_FOUND	10	2022	10.3390/biomedicines10082041	NOT_FOUND	0	F
Pregnancy in juvenile idiopathic arthritis: maternal and foetal outcome, and impact on disease activity	Article	NOT_FOUND	14	2022	10.1177/1759720X221080375	NOT_FOUND	1	C
EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies	Article	1114-1124	60	2021	10.1093/rheumatology/kaeaa203	32441742	29	L

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Anti-SARS-CoV-2 vaccination in adolescent and adult patients with juvenile onset systemic lupus erythematosus: tolerability and impact on disease activity.	Article in press	NOT FOUND	NOT FOUND	2023	10.1093/rheumatology/kead047	36702464	0	F
Fluctuation of Anti- α Domain 1 and Anti- α -Glycoprotein I Antibody Titers Over Time in Patients With Persistently Positive Antiphospholipid Antibodies	Article in press	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2023	10.1002/art.42459	36704930	0	F

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

** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Anti-SARS-CoV-2 vaccination in adolescent and adult patients with juvenile onset systemic lupus erythematosus: tolerability and impact on disease activity.	Article in press	NOT FOUND	NOT FOUND	2023	10.1093/rheumatology/kead047	36702464	0	
Fluctuation of Anti- α Domain 1 and Anti- α -Glycoprotein I Antibody Titers Over Time in Patients With Persistently Positive Antiphospholipid Antibodies	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2023	10.1002/art.42459	36704930	0	
Chronic Nonbacterial Osteomyelitis and Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review-Based Cohort	Review	NOT_FOUND	10	2023	10.3390/children10030502	NOT_FOUND	0	
Genetic Variants and Therapeutic Response to Anti-TNF- α Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: An Updated Systematic Review and Meta-analysis	Article	374-378	28	2022	10.1097/RHU.000000000000001835	35777854	0	
Juvenile Idiopathic Arthritis, Uveitis and Multiple Sclerosis: Description of Two Patients and Literature Review	Article	NOT_FOUND	10	2022	10.3390/biomedicines10082041	NOT_FOUND	0	
The Autoinflammatory Diseases Alliance Registry of monogenic autoinflammatory diseases	Article	NOT_FOUND	9	2022	10.3389/fmed.2022.980679	NOT_FOUND	4	
Pregnancy in juvenile idiopathic arthritis: maternal and foetal outcome, and impact on disease activity	Article	NOT_FOUND	14	2022	10.1177/1759720X221080375	NOT_FOUND	1	
EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies	Article	1114-1124	60	2021	10.1093/rheumatology/keaa203	32441742	29	
Chronic non-bacterial osteomyelitis: a retrospective international study on clinical manifestations and response to treatment	Article	1255-1262	38	2020	NOT_FOUND	32828142	10	
Novel mechanisms of action of the biologicals in rheumatic diseases	Review	6-16	47	2014	10.1007/s12016-013-8359-x	23345026	20	

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal





Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Italy	University of Milan	2022	COSMIC: pathogenic mechanisms Of Systemic sclerosis: the role of Immune Complexes as novel players	Coordinator	24.266,00	None
FIRA - Fondazione Italiana per la Ricerca sull'Artrite	IRCCS Istituto Auxologico Italiano	2017	The IMMENSE study: the Interplay between immune and Endothelial cells in mediating cardiovascular risk in Systemic lupus Erythematosus.	Coordinator	15.000,00	None
Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan	University of Milan, IRCCS Istituto Auxologico Italiano	2017	The pathogenic role of immune complexes containing scleroderma-specific autoantibodies in skin fibroblasts and endothelial cells: an in vitro study	Coordinator	30.000,00	None
Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan	University of Milan, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy	2014	The pathogenic potential of antibodies targeting different domains of beta 2 glycoprotein I	Coordinator	2.500,00	None

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Gerosa

First Name: Maria

Last name at birth:

Gender: F

Title: Patients' recruitment and collection of clinical data

Nationality: ITALIANA

Date of birth: 02/12/1973

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: COMO

Official H index (Scopus or Web of Science): 35.0

Scopus Author Id:57190092627

ORCID ID:0000-0001-5241-5847

RESEARCH ID:AAC-1086-2019

Contact address

Current organisation name: ASST G. Pini - CTO

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical Rheumatology and Medical Sciences

Street: VIA PINI 9

Postcode / Cedex: 20122

Town: MILANO

Phone:+393406929557



Phone 2: 0258296719

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
PhD in Physiopathology of Aging at University of Milan	PhD	Pyisiopathology of Ageing	2006	2009
Specialization in Allergology and Clinical Immunology at University of Milan 70/70 cum laude	Specialization / Specializzazione	Clinical Immunology and Rheumatology	2000	2004
Master's decree in Medicine and Surgery, University of Milan 105/110	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	1992	2000

Personal Statement:

JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients. Prof. Gerosa will assist in the recruitment of adult patients with JIA and she will coadiuvate the PI in the project coordination. She will coordinate the project in case of inability of the PI.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Department of Clinical Sciences and Community Health	Milan, Italy	Associate Professor of Rheumatology	2022	2023
ASST G. Pini - CTO	Unit of Clinical Rheumatology	Piazza A Ferrari 1 Milan Italy	Consultant Rheumatologist	2012	2023
University of Milan	Department of Clinical Sciences and Community Health	Milan, Italy	Assistant Professor of Rheumatology	2010	2022
IRCCS Istituto Auxologico Italiano	Unit of Allergology, Clinical Immunology and Rheumatology	San Luca Hospital, Milan, Italy	Rheumatologist	2005	2010



Other awards and honors

N/A

Other CV informations

Prof Gerosa manages the lupus clinic and the pregnancy clinic at ASST G. Pini - CTO, Milan, Italy.

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Editorial: Therapeutic Implications for Pregnant Women With Systemic Autoimmune Diseases and Their Children	Editorial	NOT_FOUND	12	2021	10.3389/fphar.2021.773970	NOT_FOUND	0	L
Measurement of electrical skin impedance of dermal-visceral zones as a diagnostic tool for disorders of the immune system	Article	457-461	15	2006	10.1191/0961203306lu2333oa	16898182	9	F
Electrocardiographic abnormalities in infants born from mothers with autoimmune diseases - A multicentre prospective study	Article	1285-1289	46	2007	10.1093/rheumatology/keu073	17449486	40	F
Rheumatoid arthritis: A female challenge	Review	195-201	4	2008	10.2217/17455057.4.2.195	19072521	30	F
Antiphospholipid syndrome in 2014: More clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers	Review	NOT_FOUND	16	2014	10.1186/ar4549	25166960	86	L
Recognition and management of antiphospholipid syndrome	Review	51-59	28	2016	10.1097/BOR.0000000000000240	26599382	23	F
Safety considerations when prescribing immunosuppression medication to pregnant women	Review	1591-1599	13	2014	10.1517/14740338.2014.951326	25189270	22	F
Anti-SARS-CoV-2 vaccination in adolescent and adult patients with juvenile onset systemic lupus erythematosus: tolerability and impact on disease activity	Article in press	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2023	10.1093/rheumatology/kead047	36702464	0	L

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Anti-SSA/Ro positivity and congenital heart block: obstetric and foetal outcome in a cohort of anti-SSA/Ro positive pregnant patients with and without autoimmune diseases	Article	685-693	41	2023	10.55563/clinexprheumatol/2ju0yv	36377571	0	L
Long-Term Clinical Outcome in Systemic Lupus Erythematosus Patients Followed for More Than 20 Years: The Milan Systemic Lupus Erythematosus Consortium (SMiLE) Cohort	Article	NOT_FOUND	11	2022	10.3390/jcm11133587	NOT_FOUND	2	F
The Impact of Anti-SARS-CoV-2 Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Multicentre Cohort Study	Article	NOT_FOUND	10	2022	10.3390/vaccines10050663	NOT_FOUND	1	F
Pregnancy in juvenile idiopathic arthritis: maternal and foetal outcome, and impact on disease activity	Article	NOT_FOUND	14	2022	10.1177/1759720X221060375	NOT_FOUND	1	F
Clinical and peculiar immunological manifestations of SARS-CoV-2 infection in systemic lupus erythematosus patients	Article	1928-1935	61	2022	10.1093/rheumatology/keab611	34352079	7	L
The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases	Review	987-998	11	2018	10.1080/17512433.2018.1525293	30227748	35	F
Challenges and treatment options for rheumatoid arthritis during pregnancy	Review	1539-1547	17	2016	10.1080/14656566.2016.1197204	27283340	26	F
Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus	Article	NOT_FOUND	7	2016	10.3389/fimmu.2016.00005	NOT_FOUND	23	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
Telethon and Cariplo	Istituto Nazionale Genetica Molecolare	2023	Compose LI(L)RA1 ballad: enlighten its role in cutaneous lupus erithematosus	Collaborator	250.000,00	https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/progetti-finanziati/la-ballata-di-lilra1-mettere-in-luce-il-suo-ruolo-nel-lupus-erematoso-cutaneo

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Randelli First Name: Pietro Simone	Last name at birth: Randelli Gender: M
Title: Nanoscopic synovial biopsies Nationality: italiana Date of birth: 01/07/1969 Official H index (Scopus or Web of Science): 30.0 Scopus Author Id: 6701310013 ORCID ID: 0000-0001-9331-820X RESEARCH ID: N/A	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Milano
Contact address	

Current organisation name: ASST G. Pini - CTO	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical Rheumatology and Medical Sciences	
Street: Piazza Cardinal Ferrari 1	
Postcode / Cedex: 20122	Town: Milano
Phone: +393355292622	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Specialization in Orthopedics, University of Milan	Specialization / Specializzazione	Specialization in Orthopaedics	1994	1999
Master's Degree in Medicine and Surgery, University of Milan	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	1988	1994

Personal Statement:
JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients. Prof. Randelli will be in charge of nanoscopic synovial biopsies at UO1.



Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST G. Pini - CTO, University of Milan/University of Milan	Division of Orthopaedics - Department of Biomedical Sciences	Piazza A. Ferrari 1, 20122 Milan Italy	Director of Division of Orthopaedics/Full Professor of Orthopaedics	2015	2023

Other awards and honors
2002: II-level Master in "Evolutive Age Orthopaedics", University of Milan.
2010: Best scientific study in shoulder orthopedic surgery

<div><p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p></div>	<div><p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p></div>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Anelli
First Name: Maria Grazia

Last name at birth:
Gender: F

Title: Patients' recruitment and collection of clinical data
Nationality: Italiana
Date of birth: 09/11/1974

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Bari

Official H index (Scopus or Web of Science): 14.0

Scopus Author Id:8541301200

ORCID ID:0000-0002-1018-1218

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Regione Puglia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UOC Reumatologia Universitaria

Street: Piazza G. Cesare, 11

Postcode / Cedex: 70124

Phone:+393391200977

Town: Bari

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
PhD in Environment, Medicine and Health at University of Bari, Italy	PhD	Environment, Medicine and Health	2008	2010
Specialization in Rheumatology at University of Bari, Italy 50/50 cum laude	Specialization / Specializzazione	Rheumatology	2002	2006
Master's degree in Medicine and Surgery at University of Bari, Italy 110/110 cum laude	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	1993	2002

Personal Statement:

JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients. Dr Anelli will be in charge of patients' recruitment at UO2.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari	Unit of Rheumatology	Bari, Italy	Consultant Rheumatologist	2017	2023
University of Bari	Division of Rheumatology	Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari	Assistant Professor of Rheumatology Consultant Rheumatologist	2015	2017
University of Bari, Italy	Department of Internal and Public Medicine	Bari, Italy	Post-Doc Fellow	2012	2013

Other awards and honors

N/A

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	N/A	N/A	Collaborator	0,00	N/A

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Di Bernardo	Last name at birth:
First Name: Andrea	Gender: M
Title: Histology and immunohistochemistry analysis of synovial samples	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 13/01/1981	Place of Birth: PALERMO
Official H index (Scopus or Web of Science): 6.0	
Scopus Author Id: 25936123300	ORCID ID: 0000-0001-5311-8019 RESEARCH ID: N/A

Contact address

Current organisation name: ASST G. Pini - CTO

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical Rheumatology and Medical Sciences

Street: Piazza Cardinal Ferrari 1

Postcode / Cedex: 20122

Phone:+393286104720

Town: MILANO

Phone 2: 0258296536

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Specialization in Surgical Pathology at University of Palermo, Italy	Specialization / Specializzazione	Surgical Pathology	2005	2010
Master's Degree in Medicine and Surgery at University of Palermo, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	1999	2005

Personal Statement:

JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients. Dr Di Bernardo will be in charge of the histology and immunohistochemistry analysis on synovial samples collected both at UO1 and UO2.



Positions and honors					
Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST G. Pini - CTO	Unit of Anatomic Pathology	Piazza A Ferrari 1 20122 Milan, Italy	Consultant in Surgical Pathology	2012	2023
IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Unit of Anatomical Pathology	Milan, Italy	Consultant in Surgical Pathology	2010	2012

Other awards and honors

N/A

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	N/A	N/A	Collaborator	0,00	N/A

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Maioli First Name: Gabriella	Last name at birth: Maioli Gender: F
Title: Patients' recruitment and collection of clinical data Nationality: Italiana Date of birth: 19/09/1990 Official H index (Scopus or Web of Science): 5.0 Scopus Author Id: 57209138966 ORCID ID: 0000-0002-9945-7398 RESEARCH ID: N/A	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Avellino
Contact address	

Current organisation name: ASST G. Pini - CTO Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical Rheumatology and Medical Sciences Street: Piazza Cardinal Ferrari 1 Postcode / Cedex: 20122 Phone: +393474571884	Town: Milano Phone 2:
--	--

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Specialization in Rheumatology at University of Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Rheumatology	2016	2020
Master's Degree in Medicine and Surgery at La Sapienza university, Rome, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2009	2015

Personal Statement:

Dr Maioli will be in charge of the recruitment of adult patients with JIA and she will perform US assessment in recruited subjects.

Positions and honors					
Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST G. Pini - CTO, Milan, Italy	Unit of Clinical Rheumatology	Piazza A Ferrari 1 20122 Milan, Italy	Rheumatologist	2020	2023

Other awards and honors

2020: Best Oral Communication, Congress of the Italian Society of Rheumatology

2021: Best Oral Communication in English, Congress of the Italian Society of Rheumatology

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	N/A	N/A	Collaborator	0,00	N/A

www.AlboPretorionline.it 14/1/2024

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Marino	Last name at birth: Marino
First Name: Achille	Gender: M
Title: Patients' recruitment and collection of clinical data	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 24/09/1985	Place of Birth: Belvedere Marittimo
Official H index (Scopus or Web of Science): 9.0	
Scopus Author Id: 54885470500	ORCID ID: 0000-0002-3027-8009 RESEARCH ID: N/A
Contact address	

Current organisation name: ASST G. Pini - CTO
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical Rheumatology and Medical Sciences
Street: P.zza A. Ferrari 1
Postcode / Cedex: 20122
Phone: +393345269086
Town: Milano
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Phd in Biomedical Sciences and of Evolutive Ages (Curriculum in Pediatric Rheumatology)	PhD	Paediatric Rheumatology	2017	2020
Specialization in Pediatrics, University of Florence 70/70 cum laude	Specialization / Specializzazione	Paediatrics	2012	2017
Master's Degree in Medicine and Surgery, University of Bologna, Italy 110/110 cum laude	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2004	2010

Personal Statement:

JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients. Dr Marino will be in charge of the recruitment of pediatric patients with JIA at UO1.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST G. Pini - CTO	Unit of Pediatric Clinical Rheumatology	Piazza A Ferrari Milan Italy	Consultant Paediatric Rheumatology	2021	2023
ASST Monza	Division of Pediatrics	Hospital of Desio	Consultant Paediatrician	2018	2021
Children's Hospital, Philadelphia	Division of Pediatric Rheumatology	Philadelphia, USA	Clinical Observerer	2016	2017

Other awards and honors

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

PRINTO Joint Assessors Certificate

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	N/A	N/A	Collaborator	0,00	N/A

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Costi First Name: Stefania	Last name at birth: Gender: F
Title: Joint US assessment Nationality: Italia Date of birth: 07/10/1992 Official H index (Scopus or Web of Science): 3.0 Scopus Author Id: 57226894792 ORCID ID: 0000-0002-4468-6839 RESEARCH ID: IIS-5793-2023	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Reggio Emilia
Contact address	

Current organisation name: ASST G. Pini - CTO	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical Rheumatology and Medical Sciences	
Street: Piazza Ferrari 1	
Postcode / Cedex: 20122	
Phone: +393462196294	
Town: Milano	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Specialization in Rheumatology, University of Milan 70/70 cum laude	Specialization / Specializzazione	Rheumatology	2018	2022
Master's Degree in Medicine and Surgery, University of Parma 110/110 cum laude	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2011	2017

Personal Statement:
JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients. Dr Costi will be responsible for joint assessment by US at UO1.
Dr Costi has gained experience in joint US both in adult and pediatric patients with rheumatic conditions.



Positions and honors					
Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST G. Pini - CTO, Milan	Unit of Pediatric Clinical Rheumatology	Piazza A Ferrari 1, 20122 Milan, Italy	Consultant Rheumatologist	2023	2023

Other awards and honors
N/A

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	N/A	N/A	Collaborator	0,00	N/A

www.AlboPretorionline.it 14/1/2024

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

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

Last Name: Lavista First Name: Marlea	Last name at birth: Gender: F
Title: Joint US assessment Nationality: italiana Date of birth: 23/10/1985 Official H index (Scopus or Web of Science): 1.0 Scopus Author Id: 58078294200 ORCID ID: 0000-0001-6347-6805 RESEARCH ID: N/A	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Modugno
Contact address	

Current organisation name: Regione Puglia Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UOC Reumatologia Universitaria Street: Piazza Giulio Cesare Postcode / Cedex: 70124 Phone: +393469614194	Town: Bari Phone 2:
---	--------------------------------------

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Master's Degree in Medicine and Surgery, University of Bari, Bari, Italy 110/110 cum laude	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2004	2019

Personal Statement:
JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients.
Dr Lavista will be in charge of US assessment of recruited patients.

Positions and honors



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari, Bari, Italy	UOC Reumatologia Universitaria	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari, Bari, Italy	Fellow in Training in Rheumatology	2021	2023

Other awards and honors
None

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice	

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	N/A	N/A	Collaborator	0,00	N/A

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

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

Last Name: CAPUANO First Name: ADRIANA	Last name at birth: Gender: F
Title: Synovial biopsies Nationality: Italiana Date of birth: 13/07/1989 Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0 Scopus Author Id: N/A	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Ceglie Messapica ORCID ID: 0009-0002-3837-1870 RESEARCH ID: N/A
Contact address	

Current organisation name: Regione Puglia Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UOC Reumatologia Universitaria Street: Piazza Giulio Cesare 11 Postcode / Cedex: 70124 Phone: +393202118847	Town: Bari Phone 2:
--	--------------------------------------

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Master's Degree in Medicine and Surgery, University of Bari, Italy 110/110 cum laude	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2008	2017

Personal Statement:
JURASSIC project aims at developing the first algorithm to predict treatment response in JIA patients.
Dr Capuano will be in charge of performing synovial biopsies in patients recruited at UO2.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari, Bari, Italy	UOC Reumatologia Universitaria	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari, Bari, Italia	Fellow in Training in Rheumatology	2021	2023



Other awards and honors
N/A

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	N/A	N/A	Collaborator	0,00	N/A

www.AlboPretorionline.it 14/11/2024

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Gerosa Maria	Anti-SSA/Ro positivity and congenital heart block: obstetric and foetal outcome in a cohort of anti-SSA/Ro positive pregnant patients with and without autoimmune diseases	Article	685-693	41	2023	10.55563/clinexpneuma tol/2ju0yy	36377571	0	L
Lavista Marlea	Evolution of Rheumatoid-Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in Patients Treated with JAK Inhibitors: A Retrospective Exploratory Study.	Article	957	12	2023	10.3390/jcm12030957	36769604	0	O
Lavista Marlea	Radiomics to predict the mortality of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A proof-of-concept study.	Article	1069486	9	2023	10.3389/fmed.2022.106948	36698825	0	O
Lavista Marlea	Immunogenicity and Safety of Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients on Anti-Cellular Biologic Agents or JAK Inhibitors: A Prospective Observational Study.	Article	6967	24	2023	10.3390/ijms24086967	37108130	0	O
Randelli Pietro Simone	Bone marrow lesions in the knee are associated with meniscal lesions and cartilage pathologies according to the six-letter system.	Article	286	31	2023	10.1007/s00167-022-07089-x	35994077	0	L
Costi Stefania	Juvenile Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Identification of Novel Central Neuroinflammation Biomarkers.	Article	615	43	2023	10.1007/s10875-022-01407-1	36469191	0	F
Maioli Gabriella	Lessons learned from the preclinical discovery and development of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis	Article	799-813	17	2022	10.1080/17460441.2022.2093852	35757853	0	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Maioli Gabriella	The Impact of Anti-rheumatic Drugs on the Seroprevalence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in a Cohort of Patients With Inflammatory Arthritis: The MAINSTREAM Study	Article	NOT_FO UND	9	2022	10.3389/fmed.2022.850858	NOT_FOUND	1	O
Maioli Gabriella	Immunosuppressant Treatment in Rheumatic Musculoskeletal Diseases Does Not Inhibit Elicitation of Humoral Response to SARS-CoV-2 Infection and Preserves Effector Immune Cell Populations	Article	NOT_FO UND	13	2022	10.3389/fimmu.2022.873195	35757699	0	O
Anelli Maria Grazia	Effectiveness of Golimumab as Second Anti-TNF? Drug in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis in Italy: GO-BEYOND, a Prospective Real-World Observational Study	Article	NOT_FO UND	11	2022	10.3390/jcm11144178	NOT_FOUND	1	O
Randelli Pietro Simone	Arthroscopic Rotator Cuff Repair Augmentation With Autologous Microfragmented Lipoaspirate Tissue Is Safe and Effectively Improves Short-term Clinical and Functional Results: A Prospective Randomized Controlled Trial With 24-Month Follow-up	Article	1344- 1357	50	2022	10.1177/03635465221083324	35302901	1	F
Costi Stefania	Genetic Variants and Therapeutic Response to Anti-TNF-? Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: An Updated Systematic Review and Meta-analysis	Article	374-378	28	2022	10.1097/RHU.0000000000001835	35777854	0	O
Di Bernardo Andrea	Significant association between FGFR1 mutation frequency and age in central giant cell granuloma	Article in press	NOT_FO UND	NOT_FO UND	2022	10.1016/j.pathol.2022.09.003	NOT_FOUND	0	O
Costi Stefania	Childhood Sjogren's syndrome: An Italian case series and a literature review-based cohort	Article	903-910	51	2021	10.1016/j.semarthrit.2020.11.004	33261821	10	O
Randelli Pietro Simone	Validation of a new topographic classification of bone marrow lesions in the knee: the six-letter system	Article	333-341	29	2021	10.1007/s00167-020-05957-y	32242267	7	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal





Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Costi Stefania	Absence of severe complications from SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic diseases treated with biologic drugs	Article	1343-1344	48	2021	10.3899/jrheum.200483	32335512	33	O
Di Bernardo Andrea	Ki-67 immunoexpression and radiological assessment of necrosis improves accuracy of conventional and modified core biopsy systems in predicting the final grade assigned to adult-soft tissue sarcomas. An international collaborative study	Article	NOT_FOUND	225	2021	10.1016/j.prp.2021.153562	34329836	3	O
Randelli Pietro Simone	Long-term evolution of calcific tendinitis of the rotator cuff: clinical and radiological evaluation 10 years after diagnosis	Article	NOT_FOUND	22	2021	10.1016/j.jrheum.2021.00604-9	34698958	2	L
Costi Stefania	Dealing with COVID-19 in a Pediatric Rheumatology Unit in Italy	Article	263-264	22	2020	10.1007/s40272-020-00395-2	32297225	10	F
Di Bernardo Andrea	Expression profiling of microRNAs and isomiRs in conventional central chondrosarcoma	Article	NOT_FOUND	6	2020	10.1038/s41420-020-0282-3	NOT_FOUND	14	O
Marino Achille	Early Joint Replacement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Trend Over Time and Factors Influencing Implant Survival	Article	1275-1281	73	2021	10.1002/acr.24337	32475031	3	F
Marino Achille	Pharmacotherapy for juvenile spondyloarthritis: an overview of the available therapies	Review	2161-2168	21	2020	10.1080/14656566.2020.1796970	32726179	2	F
Marino Achille	Growth and body mass index in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: Effects of second line treatments	Article	929-933	36	2018	NOT_FOUND	30148444	3	F
Marino Achille	Anti-adalimumab antibodies in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: incidence and clinical correlations	Article	1407-1411	37	2018	10.1007/s10067-018-4057-7	29508177	18	F
Marino Achille	How I treat juvenile idiopathic arthritis: A state of the art review	Review	1008-1015	16	2017	10.1016/j.autrev.2017.07.014	28778702	27	O
Anelli Maria Grazia	Golimumab in real-life settings: 2 Years drug survival and predictors of clinical outcomes in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis	Article	108-114	47	2017	10.1016/j.semarthrit.2017.01.008	28216195	33	O

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice	



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Di Bernardo Andrea	Ewing's sarcoma: An analysis of miRNA expression profiles and target genes in paraffin-embedded primary tumor tissue	Article	NOT_FO UND	17	2016	10.3390/ijms17050656	27144561	19	O
Anelli Maria Grazia	Obesity reduces the drug survival of second line biological drugs following a first TNF- α inhibitor in rheumatoid arthritis patients	Article	187-191	82	2015	10.1016/j.jbspin.2014.12.006	25619156	51	O
Di Bernardo Andrea	Alternate clonal dominance in richter transformation presenting as extranodal diffuse large B-cell lymphoma and synchronous classic hodgkin lymphoma	Article	227-232	142	2014	10.1309/AJCP4T9RPXYTXDE	25015865	5	F
Anelli Maria Grazia	Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity	Review	622-628	34	2012	10.1097/FTD.0b013e31826a6306	23128910	25	F
Randelli Pietro Simone	Platelet Rich Plasma In Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Prospective Rct Study, 2-Year Follow-Up	Article	518-528	20	2011	10.1016/j.jse.2011.02.008	21570659	342	F
Anelli Maria Grazia	Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab	Case Report	2519-2520	52	2005	10.1002/art.21216	16052569	48	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
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)?	Yes

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice



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)?	No
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?	No
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.

☒

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.	<input checked="" type="checkbox"/>
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	<input checked="" type="checkbox"/>

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

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.	<input checked="" type="checkbox"/>
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?	<input checked="" type="checkbox"/>
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?	<input checked="" type="checkbox"/>
The Ministry of Health occasionally could contact 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?	<input checked="" type="checkbox"/>
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

Juvenile idiopathic arthritis (JIA), the most common chronic rheumatic condition in childhood, usually requires treatment with heterogeneous treatment response. In at least half of cases, JIA persists into adulthood requiring long-term medical care with consistent personal disease burden and socioeconomic costs. The JURASSIC study aims at developing the first available algorithm to predict treatment response in JIA by integrating clinical, ultrasound (US) and synovial tissue analysis (STA) data. 250 paediatric and adult patients with JIA will be recruited at 2 large referral centres; in case of at least one active joint, patients will undergo panoscopic synovial biopsies; synovial samples will be characterized by histological (H&E) and immunohistochemical analysis with the characterization of synovial pathotypes upon expression of lineage markers (CD3, CD20, CD68 and CD138). The JURASSIC study might impact the therapeutic approach to JIA with socioeconomic advantages.

Background / State of the art and Preliminary data (if available)

In rheumatoid arthritis (RA), synovial pathotypes can not only inform disease severity and progression, but also provide a driver of choice for treatment. Data about STA in juvenile idiopathic arthritis (JIA) focuses exclusively on differences between JIA categories. Any study has ever addressed synovial pathotypes (lympho-myeloid, myeloid, pauci-immune) in JIA. Recently, we performed STA in 42 JIA samples. Any difference in the number of synovial lining layers, subsynovial elementary lesions, fibrin deposit, Krenn synovitis score, inflammatory infiltrate score and pattern emerged between JIA subsets or upon treatment exposure. STA predicted outcome: higher number of synovial layers predicted worse disease

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

course (>4 flares during follow-up; 4.5 vs 3.0, $p=0.035$), even after adjusting for age at diagnosis and observation time (OR 2.2, $p=0.007$); subjects who had switched >2 bDMARDs had higher prevalence of subsynovial elementary lesions (55.6% vs 10.3%, $p=0.005$) and fibrin synovial deposits (60.0% vs 22.6%, $p=0.049$), even after adjustment (OR 8.1, $p=0.047$). At immunohistochemistry, higher CD3 expression was described in polyarticular compared to oligoarticular subset ($p=0.040$). Patients with severe disease had higher CD20+ rate (OR 7, $p=0.023$) (Costi S, Armiraglio E, Pregnotato F, Chighizola CB, Marino A, Randelli P, Parafioriti A, Caporali RF. The diagnostic and prognostic role of synovial tissue analysis in juvenile idiopathic arthritis: a monocentric study, submitted).

Description and distribution of activities of each operating unit

The study plan will include:

WP1) Patients with oligoarticular or polyarticular JIA will be recruited at 2 large referral centres for JIA (UO1 and UO2) by experienced rheumatologists. 50 children with newly diagnosed JIA, 70 paediatric and 130 adult patients with articular flare. Included patients will be followed every 3 months over 18 months; Clinical features will be entered in a dedicated ReDCAP database (age at onset, age at study inclusion, affected joints, positivity for RF, ACPA, ANA, BMI, smoking, uveitis, full biochemistry, acute phase reactants, comorbidities, PROs, previous and ongoing treatments, comorbidities, χ). Validated international measures (ChAQ, ACR response criteria, JADAS, DAS28-CRP) will be recorded at baseline and every three months, to capture the modulation of disease activity. A complete ophthalmological evaluation will be routinely performed; uveitis activity will be defined as a change in inflammation score (anterior chamber cells) according to SUN criteria.

At study inclusion and in case of at least one clinically inflamed joint during follow-up, the following procedures will be performed:

WP2) Joint disease activity and the pattern of joint involvement will be confirmed by US. A composite score combining grey scale (GS) and power-Doppler (PD) settings will be used to evaluate subclinical synovitis in clinically active and inactive joints.

This task will be performed locally in UO1 and UO2.



WP3) Nanoscopic biopsies will be performed in inflamed joints; at least 6-8 synovial samples of macroscopically inflamed synovial membrane will be collected. This task will be performed locally in UO1 and UO2.

WP4) All synovial specimens will be fixed in 10% neutral-buffered formalin, embedded in paraffin, and sectioned at 3 μ m. Synovial specimens will be stained for Hematoxylin and Eosin, the following parameters will be evaluated: number of layers of synovial lining, inflammatory cell infiltrate, and stromal cell density. The infiltrate will be evaluated by the pattern of distribution, predominant inflammatory infiltrates and using a semi-quantitative score (from 0 to 3). The 3 items will be then combined to calculate KSS.

Immunohistochemistry will be performed by automated staining system, (Dako Omnis, Agilent). The following cells will be stained: B cells (CD20), T cells (CD3), macrophages (CD68) and plasma cells (CD138). Samples will be then stratified into pathotypes upon immunohistochemistry. This task will be performed by UO1.

WP5) Clinical and demographic data, STA and US features will be integrated in a statistical longitudinal model to predict response to different treatments. Given that repeated observations are correlated, a Generalized Estimating Equation (GEE) model will be applied. As our dataset will present a different number of treatment among subjects, the GEE model will be weighted to handle missing responses. Several binary variables will be considered as potentially relevant independent factors affecting response to treatment(s). The relationships between confounders, intermediate variables, exposure and outcome variables will be defined according to the theory of causal inference and the minimally sufficient adjustment sets of covariates was identified using the web-based application DAGitty. This task will be performed by a biostatistician specifically recruited by UO1.

WP6) Results will be disseminated. This task will be performed by the PI together with the personnel in UO1 and UO2.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

This study proposal aims at characterizing histological and immunohistochemical STA pathotypes in JIA and validating their clinical utility;

Specific aim 2

evaluating the longitudinal reproducibility of STA, since changes in synovial pathobiology over the disease course might occur due to several factors including therapy and assessing inter-site comparability of STA in JIA; data raised in RA from multiple matched joints suggest that synovial specimens from a single joint are representative of the overall synovial environment (9).

Specific aim 3

developing an algorithm to predict the response to different treatments by integrating clinical and laboratory data, joint US features and STA.

Experimental design aim 1

Upon approval of the study protocol by local ethics committees, the recruitment of patients will be performed at 2 large referral centres for JIA by experienced rheumatologists with an expertise dedicated to childhood-onset rheumatic conditions. The final cohort will include 250 subjects with oligoarticular or polyarticular JIA according to current classification criteria (Petty RE, 2004): 50 children with newly diagnosed JIA, 70 paediatric and 130 adult patients with articular flare.

Inclusion criteria



- 1) JIA diagnosis
- 2) Active synovitis confirmed by US in at least one joint
- 3) Any age

Exclusion criteria:

- 1) overlap syndrome
- 2) inability to provide consent

Recruited patients will undergo:

- 1) Collection of demographics and clinical data, including previous and ongoing treatments, disease activity fluctuation in response to different treatments;
- 2) US joint evaluation to confirm, quantify and evaluate the anatomical distribution pattern of synovitis;
US examinations will be performed by local rheumatologists with extensive experience in both pediatric and adult US. The ultrasonographer will be blinded to clinical data and examination. US images will be collected at baseline and during the 3-monthly clinical follow-up. Esaote My Lab 70 ultrasound machine equipped with multifrequency linear array transducers from 6 to 18 MHz will be used by both teams. Power Doppler (PD) pulse repetition frequency will range from 400 to 600 Hz depending on examined joint, with a low-wall filter. PD box will be placed for covering the whole joint and extended to the superficial part of the image.
- 3) Nanoscopic biopsies in affected joints.
Nanoscopic biopsies will be performed in operating room under local anaesthesia and sterile conditions. Disinfection of the skin will be performed with iso-betadine. Local anaesthetics will include xylocaine 1% for the skin and joint capsule, and xylocaine 0.5% for the intra-articular joint space. A NanoScope (Arthrex, Naples, FL, USA) will be inserted in inflamed joints through an apposite 2.7-mm Nano cannula. The approach is minimally invasive since the NanoScope system includes a 1

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

mm imaging sensor with built-in LED lighting and image management. This needle-sized single-use camera allows instant inspection and direct visualization of joint spaces with a 120° field of view; sampling of synovial tissue can be performed under direct vision from different sites. The approach envisages 2 mm-diameter instruments for tissue extraction and resection; given the minimal size, the insertion of these instruments is atraumatic even in tight joints. The tablet control unit has a rechargeable battery and a touch-screen monitor. Sodium chloride 0.9% will be used for joint lavage. At least 6-8 synovial samples of macroscopically inflamed synovial membrane will be collected for each patient.

Children under the age of 8 years will undergo the procedure under general anaesthesia.

Histological and immunohistochemistry analysis will be performed on synovial samples collected at baseline. Briefly, all synovial specimens will be fixed in 10% neutral-buffered formalin, embedded in paraffin, and sectioned at 3 microm. A minimum of 10 sequentially cut sections will be obtained from each biopsy. The first sections will be stained with Hematoxylin and Eosin.

Immunohistochemistry will be performed using a fully automated staining system (Bond-Max, Leica Biosystems).

A panel of immunohistochemical stainings, including CD3, CD20, CD68 and CD138 will be used to evaluate the expression of lineage markers to define the following pathotypes: i) lympho-myeloid, (ii) diffuse-myeloid, and iii) pauci-immune-fibroid.

The prevalence of synovial pathotypes in JIA will be assessed. We will also investigate the prevalence of synovial pathotypes in polyarticular and oligoarticular JIA, addressing potential differences upon biological and clinical variables as sex, age at onset, disease duration, previous treatment(s)...

Experimental design aim 2

Each single joint with US-confirmed synovitis will be biopsied at baseline and during follow-up.

Patients will attend clinical follow-up visit every three-months with attending rheumatologists, as per clinical practice. In case of clinically active synovitis (swollen and/or tender) in at least one joint, patients will undergo a joint US to confirm, quantify and characterize the anatomical pattern of synovitis. Patients will undergo a repeat synovial nanoscopic biopsy in each affected joint with US-confirmed synovitis even during follow-up. Data raised in RA from multiple matched joints suggest that synovial specimens from a single joint are representative of the overall synovial environment (Triaille C, 2020).

Histology and immunohistochemistry analysis will be performed on synovial samples collected during follow-up with the same modalities adopted at baseline. STA features including pathotypes at baseline versus follow-up will be compared. Such study design will allow us to evaluate:

- the inter-site reproducibility of STA within the same patient at the same time-point;
- the longitudinal reproducibility of STA within the same patient and the same articular site.



Experimental design aim 3

Demographical data and clinical variables collected at each time point during follow-up will be integrated with US and STA features including synovial pathotypes in order to develop an algorithm to predict the response to each given treatment. The algorithm will be developed using Generalized Estimating Equation (GEE) models since repeated observations (in this study, treatments) are correlated (Liang KY, 1986). The statistical analysis will aim at defining the longitudinal relationship of response to each treatment (defined as "response to treatment yes versus no") with different pathotypes, together with all the clinically and biologically relevant variables.

Based on the variables that will attain statistical significance in the multivariable logistic regression model, a nomogram will be developed to predict the response to treatment based upon clinical, US and STA features.

Dissemination activities will be starting from the fifth trimester, once preliminary results will be raised.

The Dissemination of the scientific results emerging from this study will involve mainly the scientific community, but also the general public.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Dissemination to the scientific community will be first targeted to experts in the field, in particular:

- Oral communications and posters will be presented at national and international meetings.
- Manuscripts will be prepared and submitted to high impact-factor Open-Access peer-reviewed international journals as full-length paper(s).

This dissemination activity will allow gaining a feedback form the experts in the field, possibly leading to the engagement of novel national and international collaborations.

Furthermore, internal meetings and seminars within each institution will be organized in order to encourage talented students to join the research projects. The web pages of each institution will be updated with the most relevant results. Dissemination to a wider audience will be organized to inform national and international patients groups and organizations of research progresses. Scientific journalists will be contacted in order to assure a press release of the main results of the study.

Picture to support preliminary data

Figure 1.jpg

Hypothesis and significance

The choice of treatment in JIA is still empirical, based on disease phenotypical expression and on the rheumatologist's personal experience rather than on robust scientific data. It is currently unknown which one would be better for each given patient, as specific endotypes, which can support clinical decisions and personalized medicine, are not yet defined. Treatment outcome is not uniform, with patients achieving rapid disease remission and others maintaining continuous disease activity despite changing multiple therapies.

The working hypothesis of the JURASSIC study is that synovial pathotypes integrated with clinical data might provide a driver of choice in the therapeutic approach to paediatric and adult patients with JIA. Thus, the JURASSIC study might open new frontiers in the therapeutic management of JIA, and synovial tissue pathobiology might lead to optimize the choice of drugs for each patient.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection



Patients will be recruited upon collection of the written informed consent.

In case of children under the age of 16 years, the parents will also have to agree with study participation and sign the informed consent.

The study design will be illustrated and the patient will have time to think about study participation and discuss with their companions. In particular, the nanoscopic biopsy procedure will be explained in details, highlighting potential minor risk (synovial bleeding, post-procedure pain, the most common ones).

The following variables will be entered in a dedicated ReDCAP database:

- 1) Clinical features at baseline: age at onset, age at study inclusion, affected joints, positivity for RF, ACPA, ANA, BMI, smoking, uveitis, full biochemistry, comorbidities, previous treatments, ...).
- 2) Time-dependent clinical features will be recorded at baseline and every three months: ongoing treatment(s), acute phase reactants, Patient's reported outcomes [PROs] as ChAQ/HAQ, validated international measures of disease activity (JADAS or DAS28-CRP depending on age at inclusion); uveitis activity, according to SUN criteria (Jabs DA, 2005). Response to treatment will be evaluated by ACR response criteria in children; in adults, response to treatment will be defined as a DAS28-CRP change of at least 0.6.
- 3) The US examinations will be done in 22 joints (Sande NK, 2021).
In children with JIA, synovitis will be defined according to the OMERACT as hypoechoic synovial hypertrophy (SH) or abnormal synovial effusion exhibiting or not Doppler signals (Rossi-Semerano L, 2021). For adult patients over the age of 18 years with a previous diagnosis of JIA, the OMERACT definition of synovitis in adults will be applied. In particular,

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

synovitis will be defined as the presence of a hypoechoic synovial hypertrophy regardless of the presence of effusion or any grade of Doppler signal (Bruyn GA, 2019).

Grey scale and power Doppler grades will be combined in a single score to evaluate synovitis ranging from 0 to 6.

Clinical data will be anonymized and managed according to indications of relevant data protection officer.

4) The following histological synovial features will be recorded at baseline and during follow-up in case of at least one active joint: i) number of layers of synovial lining, ii) pattern of distribution of inflammatory cell infiltrate (diffuse, cluster, perivascular, pseudofollicular), iii) predominant cellular inflammatory infiltrate (lymphocytic, plasmacellular, neutrophilic, eosinophilic), and iv) stromal cell density. The 3 following features of chronic synovitis will be evaluated: enlargement of lining cell layer, cellular density of synovial stroma, leukocytic infiltrate. Each feature will be graded separately using a semiquantitative score: 0= no infiltrate, 1= mild infiltrate, 2=moderate infiltrate, 3=severe infiltrate. The three items will then be combined to calculate Krenn synovitis score [KSS] in order to discriminate between high grade versus low grade synovitis. KSS will be interpreted as follows: 0-1, no synovitis; 2-4, low-grade synovitis; 5-high-grade synovitis (Krenn V, 2006).

5) The following immunohistochemistry synovial features will be recorded at baseline and during follow-up in case of at least one active joint: B cells (CD20), T cells (CD3), macrophages (CD68) and plasma cells (CD138). The degree of immune cell infiltration will be determined semiquantitatively (0-4). Samples will be then stratified into pathotypes upon immunohistochemistry according to the following criteria: (i) lympho-myeloid: presence of grades 2-3 CD20+ aggregates and/or CD138 = or >2; (ii) diffuse-myeloid: CD68 sublining = or >2, CD20 < or = 1 and/or CD3 = or >1, CD138 = or <2 and (iii) pauci-immune-fibroid: CD68 sublining <2 and CD3, CD20, CD138 <1 (Humby F, 2019).

Synovial samples will be stored at the Pathology Lab of ASST G. Pini - CTO.

Statistic plan

Sample size calculation:

The minimum sample size was calculated to estimate the prevalence of lympho-myeloid pathotype (the most common in RA) in JIA.

Sample size was calculated using the formula:

$$n = (Z^2 \times P \times (1 - P)) / e^2$$

Where:

- Z = value from standard normal distribution corresponding to desired confidence level (Z=1.96 for 95% CI)
- P is expected true proportion
- e is desired precision (half desired CI width)



The following values were considered:

e=0.05

P=0.40

According to data in RA, the lympho-myeloid pathotype has a prevalence of 40% (Humby F, 2019).

It follows n= 5880

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

For small populations n can be adjusted so that $n(\text{adj}) = (Nn)/(N+n)$. Adjustment for finite population size is described by Thrusfield (Thrusfield M, 2005).

We considered $N=3731$, given that JIA has an incidence of 6.34/100.000 per year in Italy of 60:100.000, with an overall Italian population of 58.851.000.

It follows $n=246$ with an apparent precision of 0.02.

Project coordination:

At the beginning of the research activities, a detailed project plan will be drafted and shared with all participant units. The management plan will include a program of online monthly meetings to discuss research findings, problem-solving strategies, and other general topics. Meetings will also be held with administrative personnel on a regular basis to discuss administrative, financial, and legal issues. The project PI will share annual activity reports and cost-statements. The project PI will also be responsible for posting information on the research project, the planned activities and scientific events participation on a dedicated website.

Statistical analysis

Descriptive statistics will be used to summarize data. Categorical variables will be expressed as percentages. The normality of variable distribution will be tested by applying Shapiro-Wilk test. Continuous variables with non-parametric distribution will be expressed as median values (interquartile range, IQR) while continuous variables with parametric distribution will be expressed as mean (standard deviation, SD). Associations between categorical variables will be assessed by chi-squared or Fisher's exact tests, as appropriate. Differences between two groups will be assessed by Student's T or Mann Whitney tests; differences between three or more groups will be assessed by ANOVA or Kruskal-Wallis tests.

Cohen's kappa, weighted kappa, Fleiss' kappa and intra-class correlation coefficient will be applied to assess the inter-site reproducibility of the different STA parameters within the same patient at the same time-point,

One-way repeated measure ANOVA, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test, Friedman's test and Mc Nemar's chi-squared test will be applied to evaluate the longitudinal reproducibility of the different STA parameters within the same patient and the same articular site as appropriate.



- GEE models

GEE models will be weighted to handle missing responses (Fitzmaurice GM, 2011): given that missing responses depend on previous responses, the usual GEE approach can lead to biased estimates. To obtain the weights for the weighted GEE analysis, a logistic regression model for missingness with previous outcome as main covariate will be considered. Several variables will be considered as potentially relevant independent factors affecting response to treatment(s), such as age at onset, JIA category, ANA positivity, uveitis,

The relationships between confounders, intermediate variables, exposure and outcome variables will be defined according to the theory of causal inference and the minimally sufficient adjustment sets of covariates will be identified using the web-based application DAGitty (<http://www.dagitty.net>) (Textor J, 2011).

- Model specification and parameters estimates

GEE analysis will be performed using a logit link function and an exchangeable working correlation matrix. GEE will be used to model the dichotomous response to treatment, in which the log odds of the response will be modelled as a linear combination of predictor variables. The results will be presented as beta (β) coefficients that give the variation in the log

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

odds of the response between the levels of the predictor variable (level of interest versus reference level). The coefficients will also be exponentiated ($e\beta$) to obtain odds ratios (OR).

Weighted GEE model will be implemented using SAS 9.4m5 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

- Normogram

Based on the variables that will attain statistical significance in the multivariable logistic regression models, a nomogram will be developed to predict the response to treatment based upon clinical, US and STA features.

The performance of the nomogram will be assessed by discrimination and calibration. The discriminative ability of the nomogram will be determined by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, ranging from 0.5 (no discrimination) to 1 (perfect discrimination). The calibration of the prediction model will be performed by a visual calibration plot comparing the predicted and actual probability of response to treatment. In addition, the nomogram will be subjected to 1000 bootstrap resamples for internal validation to assess their predictive accuracies. The model will be developed and validated using Orange Data Mining version 3.35.0 (Alivernini S, 2021).

Timing of analysis data

Study duration: 24 months

WP1) Patients enrolment, collection of clinical data and follow-up: 18 months.

WP1a) Patients enrolment

Patients will be enrolled in the first 12 months of the study.

WP1b) Patients follow-up

The duration of follow-up will vary from 18 to 6 months, depending on the time of study inclusion of each subject.

Treatment(s) will be continued throughout study according to the clinical decision of attending rheumatologists; eventual changes in treatment will be evaluated in case of active synovitis in agreement with updated standard of care.

WP2) US evaluation of synovitis: 18 months.

WP3) Nanoscopic biopsies: 18 months.

Nanososcopic biopsies will be performed in joints with US-documented synovitis at baseline and during follow-up.

WP4) Histology and immunohistochemistry analysis: 21 months.



WP5) Statistical analysis and development of JURASSIC algorithm to predict response to treatment: 21 months.

WP6) Dissemination: 12 months.

5.6 Expected outcomes

We expect that the JURASSIC study will:

- 1) confirm the relevance of synovial pathotypes even in paediatric and adult patients with polyarticular and oligoarticular JIA;
- 2) highlight that STA can be modulated by treatment(s);
- 3) show that STA features including pathotypes are comparable between different articular site within the same patient;
- 4) prove that STA features including pathotypes are stable throughout disease course in case of persistently active synovitis;
- 5) allow developing an algorithm to identify the optimal therapeutic option in each given patient, depending on clinical, US and STA features, in particular pathotypes.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The consolidated clinical experience on the management of JIA that has been matured by the two teams involved in the JURASSIC proposal guarantees the study feasibility. Despite the clinical facilities specifically dedicated to JIA that characterize the two participating units, the recruitment of an adequate sample of patients with active JIA might be a critical issue. To overcome this problem, if needed, additional JIA experts might be engaged.

Nanoscope biopsies and US joint evaluation are routinely performed in the two participating centres; the personnel that will be in charge of these tasks have gained a consistent burden of experience and can adequately solve any criticism that could emerge during the study period.

The feasibility of the histological and immunohistochemistry analysis, routinely available at UO1, has been ascertained and does not provide a risk.



Statistical analysis will be performed by the PI together with a fellow that will be recruited for this proposal specifically based on the experience matured in this given statistical field. The PI has already gained experience in such instance since she has developed an algorithm to predict response to treatment in obstetric APS (Pregolato F, 2021).

5.8 Significance and Innovation

The main innovation of the JURASSIC proposal consists in the validation of synovial pathotypes in the setting of JIA, the most common childhood-onset rheumatic condition. Despite being a relatively common condition burdened by significant personal sequelae and important socioeconomic costs, JIA has yet attracted much less research efforts compared to RA. The characterization of synovial pathotypes in RA has gained attention over the recent years, providing a cutting-the-edge topic with the aim of tailoring the therapeutic approach upon each patient's clinical and biological features in order to maximize treatment response. The JURASSIC proposal would apply the same STA-driven approach in the treatment of pediatric and adult patients with JIA: such finely tuned therapeutic decision would optimize the response to treatment with a significant reduction of unnecessary biological and economic costs.

5.9 Bibliography

- Alivernini S, Inclusion of synovial tissue-derived characteristics in a nomogram for the prediction of treatment response in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1601-13
- Bruyn GA, OMERACT definitions for ultrasonographic pathologies and elementary lesions of rheumatic disorders 15 years on. *J Rheumatol* 2019;46:1388-93
- Fitzmaurice GM, *Applied longitudinal analysis*. Hoboken, NJ: John Wiley & Son; 2011
- Humby F, Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2019;78:761-72
- Jabs DA, Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16
- Krenn V, Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology* 2006;49:358-64
- Petty RE, International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:390-2
- Pregolato F, EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subset of anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology* 2021;60:1114-24
- Rossi-Semerano L, Application of the OMERACT synovitis ultrasound scoring system in juvenile idiopathic arthritis: a multicenter reliability exercise. *Rheumatology* 2021;60:3579-87.
- Sande NK, Development and reliability of a novel ultrasonographic joint-specific scoring system for synovitis with reference atlas for patients with juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open* 2021;7:e001581
- Textor J, DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology* 2011;22:745.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Thrusfield M, 2005. Veterinary Epidemiology, Blackwell Science, Oxford, UK

Triaille C, Paired rheumatoid arthritis synovial biopsies from small and large joints show similar global transcriptomic patterns with enrichment of private specificity TCRB and TCR signaling pathways. *Frontiers Immunol* 2020;11:593083

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Months 1-2: Approval by ethical committees, definition of operating protocols

Months 2-12: Patients recruitment with baseline clinical data, US features and synovial biopsies

Months 5-18: Follow up of patients with repeat clinical data, US features and synovial biopsies

Months 2-21: Histology and immunohistochemistry on synovial samples

Months 3-24: Statistical analysis and development of JURASSIC algorithm

Months 12-24: Dissemination of results.

Deliverables:

Approval by ethical committees

Kick-off meeting

Development of dedicated Database

Mid-term review

Development of JURASSIC algorithm

Abstract presentation of preliminary results

Submission of full paper(s)

Milestones 12 month

Clinical and US, synovial sampling and STA protocols will be established; operating protocols will be corrected as required. By month 12, patients' recruitment will be concluded.

Milestones 24 month

Patients' follow-up, with clinical/US data and synovial samples collection, will be concluded. Histology and immunohistochemistry on synovial samples will be concluded. Development of JURASSIC algorithm will be finalized.



Gantt chart

GANTT.docx

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The Rheumatology Department of ASST G. Pini-CTO in Milan is a large, third-level referral centre for rheumatic conditions in Northern Italy. The Rheumatology Department is organized into disease-oriented clinics to foster collaboration, research, and patient care. The Paediatric Rheumatology Unit includes outpatient and inpatient clinics, with dedicated staff. The Unit envisages two paediatricians and two rheumatologists, in order to manage patients with childhood-onset rheumatic conditions throughout their entire disease journeys with a continuum in patients' care. The Unit ensures a large recruiting capacity as approximately 500 patients with JIA are routinely followed and many new patients are referred. The expertise in JIA management matured by the medical personnel includes the US evaluation of synovitis by US in both pediatric and adult patients. Facilities available in the Pediatric Rheumatology Unit include Esaote My Lab 70 ultrasound machine equipped with multifrequency 7-18 MHz linear array transducer. ASST G. Pini-CTO is an institution specifically oriented to the management of joint diseases, with first-class orthopaedic surgeons. The histopathology laboratory is equipped with state-of-the-art facilities, including an automatic tissue processor (Donatello Series 2, Diapath), embedding table, motorized

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

microtome, automated slide stainer for hematoxylin an eosin (Leica AutoStainer ST5020 XL, Leica Biosystems) and a fully automated staining system (Bond-Max, Leica Biosystems). Pathologists at ASST G. Pini have a high expertise in the tissue characterization of synovial samples by histology and immunohistochemistry.

The ASST Policlinico di Bari (UO2) is one of the largest clinical facilities in Southern Italy; the Rheumatology service is a renowned third-level referral centres for all rheumatic conditions. A service for childhood-onset rheumatic conditions has been established and run by a dedicated team, with large recruiting capacities.

Both rheumatology units are equipped with Esaote My Lab 70 ultrasound machine with multifrequency linear array transducers from 6 to 18 MHz. Local rheumatologists routinely exploit this equipment in order to evaluate synovitis in JIA patients.

In both institutions, orthopaedic surgeons are experienced in the use of NanoScope to perform synovial biopsies and NanoScope instruments are available at the Institutions.

Subcontract

Subcontracting of the financial audit has been envisaged for both units.

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

The complexity of musculoskeletal diseases requires that experts from different fields work in a close network for clinical patient stratification and treatment decision plans. Therefore, the present study gathers together first-class experts from different disciplines and highly complementary expertise. Indeed, the team includes researchers with expertise in i) clinical and therapeutic management of JIA; ii) mini-invasive synovial biopsies; iii) synovial tissue analysis; iv) joint imaging; and v) biostatistics. The multicenter nature of this consortium allowed us to gather well-known experts in each research area, in order to maximize the quality and the feasibility of the proposal. In particular, patients will be recruited in 2 large referral centres for JIA in Italy, with large recruiting capacity despite the low prevalence of JIA. The clinical team will include a pediatrician dedicated to the care of children with rheumatic conditions and rheumatologists dedicated to the care of adults with childhood-onset rheumatic conditions. The leading Unit is a renowned Institution specifically devoted to the care of joint diseases. This implies that medical personnel working in this institution has acquired a high-level expertise in the different aspects of the approach to subjects with joint diseases (clinical assessment, joint imaging, synovial biopsies, histological and immunohistochemistry analysis of synovial samples).

Patients and their family will be actively involved in the different stages of research plan.



All researchers present high-profile CVs, with complementary features. Working on such a stimulating project will enrich the scientific experience of researchers, opening new future horizons. The interaction within the consortium will be constant to ensure the correct project development and data sharing, meetings will be scheduled at least every 3 months.

This research project strongly promotes the gender equality in research activities, as the PI as well as other key-researchers involved in the proposal are women. Gender-biased issues will rigorously not taken in consideration in the selection of training students and post-docs to be recruited in the project, indicating a strong effort in promoting women involvement in research careers.

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

What is already know about this topic?

In RA, synovial pathotypes can inform disease severity and progression, as pauci-immune pathotype is associated with less severe disease (Humby F, Ann Rheum Dis 2019;78:761-72). Synovial pathobiology is under investigation as driver in RA treatment: in naïve RA patients, KSS is associated with DAS28 and the probability of achieving remission (Alivernini S, Arthritis Rheumatol 2021;73:1601-13); a lower therapeutic response is associated with pauci-immune pathotype (Humby F, Ann Rheum Dis 2019;78:761-72). A biopsy-driven RCT comparing tocilizumab with rituximab in RA patients with inadequate response to anti-TNF stratified for synovial B-cell status has been carried (Humby F, Lancet 2021;397:305-17). Data about STA in JIA focuses exclusively on differences between categories: synovial histology did not differ between

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

subgroups (Kruithof E, Arthritis Rheum 2006;54:2594-604) while distinct synovial membrane proteome profiles have been described (Finnegan S, Arthritis Res Ther 2014;16:R8).

Details on what is already know about this topic

Synovial pathobiology contributes to the diverse clinical phenotypes, outcomes and response to treatment in RA (Pitzalis C, Curr Opin Rheumatol 2013) but has been poorly investigated in JIA. Mainly, studies have investigated whether synovial pathobiology might mirror the heterogeneity in clinical presentation across different JIA subsets. In our submitted work, patients with polyarticular JIA display a significantly higher CD3 T-cell expression, without any difference between persistent and extended oligoarticular groups. Synovial hyperplasia and infiltrate subsets and distribution were not significantly dissimilar across JIA subgroups, consistently with Kruithof (Kruithof E, Arthritis Rheum 2006). Other authors observed a greater synovial hyperplasia in polyarticular JIA, while vascularization and B-cell and T-cell infiltrates were more pronounced in the polyarticular and extended-to-be oligoarticular groups in 42 treatment-naïve JIA patients (Finnegan S, Ann Rheum Dis 2011).

What this reasearch adds?

The JURASSIC study will allow confirming the relevance of synovial pathotypes in oligo and polyarticular JIA, evaluating i) the inter-site reproducibility, ii) longitudinal changes during disease course and upon exposure to different treatments and iii) association with response to different treatment.

Clinical and STA data will be integrated to ultimately develop the first algorithm to predict to which treatment a patient is more likely to respond, significantly advancing current practice in JIA management.

Details on what this reasearch adds

Clinicians face challenges in tailoring the therapeutic approach upon each JIA patient's clinical features. Several drugs are available in JIA pharmacologic armamentarium, but response rate depends on several clinical and biological variables while some patients never obtains clinical remission. In a similarly challenging scenario, seminal works on STA demonstrated its clinical utility when integrated in the decision process for routine management of RA (Dennis G, Arthritis Res Ther 2014; Humby F, Lancet 2021).

The JURASSIC study will be the first to address the role of synovial pathobiology to guide the clinical management of JIA.

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

Many JIA patients experience an unfavourable outcome, with prolonged disease activity leading to damage of the joints and impending disability with psychological distress. Morbidity, impaired quality of life and extra costs are due to joint damage, long-term medication, strict follow-up, intensive physiotherapy, and even permanent sequelae including joint erosions and ankylosis requiring joint replacement, and visual impairment in case of anterior eye complications. Disability can cause unemployment, and long term medical care with frequent hospitalizations in children has a profound impact on parents' jobs. In many JIA patients, several biological drugs are prescribed before obtaining disease remission. Biologics are quite expensive and their long-term immunological effects are not fully known. The JURASSIC study might allow a personalized treatment approach tailored upon each patient's clinical and synovial profile, guaranteeing the most effective and safe modality for the individual.

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

The JURASSIC study could open new frontiers about synovial tissue pathobiology in JIA scenario, which might lead to revolutionize the management of this condition. The JURASSIC algorithm might guide clinicians in individualising the therapeutic approach to JIA for each of our patients in every-day with reduction of costs and disease-related sequelae.

<div><p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p></div>	<div><p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p></div>
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

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	335.000,00	0,00	335.000,00	46,44
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	239.000,00	0,00	239.000,00	33,13
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	10.000,00	0,00	10.000,00	1,39
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	30.397,00	0,00	30.397,00	4,21
7 Travels	14.000,00	0,00	14.000,00	1,94
8 Publication Costs	14.500,00	0,00	14.500,00	2,01
9 Dissemination	9.500,00	0,00	9.500,00	1,32
10 Overheads *	47.895,00	0,00	47.895,00	6,64
11 Coordination Costs	21.000,00	0,00	21.000,00	2,91
Total	721.292,00	0,00	721.292,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:
None.

Budget Justification	
1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	4 2-year contracts and one 1-year contract
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Disposables for US assessment of Joints, synovial nano biopsies and reagents for synovial histological and immunohistovhemistry analysis
3c Model Costs	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

4 Subcontracts	-
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	Development of REDCaP database
7 Travels	Attendance of meeting
8 Publication Costs	Open Access
9 Dissemination	Attendance of international congresses to present preliminary data
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	Costs to coordinate the project (as dry ice shipment of synovial samples)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Proposed total budget UO1 Institution: ASST G. Pini - CTO (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	175.000,00	0,00	175.000,00	40,66
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	170.000,00	0,00	170.000,00	39,50
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	5.000,00	0,00	5.000,00	1,16
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	10.000,00	0,00	10.000,00	2,32
7 Travels	8.500,00	0,00	8.500,00	1,97
8 Publication Costs	9.000,00	0,00	9.000,00	2,09
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	0,93
10 Overheads	27.895,00	0,00	27.895,00	6,48
11 Coordination Costs	21.000,00	0,00	21.000,00	4,88
Total	430.395,00	0,00	430.395,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Budget Justification

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	2 2-year contracts (40.000 euro/year and 30000/year) for an Orthopaedic Fellow (synovial nanobiopsies) and a Fellow in Anatomopathology (synovial tissue analysis); a 1-year contract (35000 euro/year) for a biostatistician (development of the algorithm)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Disposables for US assessment, synovial nanobiopsies and histology/immunohistochemistry on synovial samples
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	Financial audit
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	Development of Database in RedCAP
7 Travels	Attendance of meeting
8 Publication Costs	Open Access
9 Dissemination	Attendance of international meeting to present preliminary data
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	Coordination costs as dry ice samples' shipment



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Proposed total budget UO2 Institution: Regione Puglia (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	160.000,00	0,00	160.000,00	55,00
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	69.000,00	0,00	69.000,00	23,72
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	5.000,00	0,00	5.000,00	1,72
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	20.397,00	0,00	20.397,00	7,01
7 Travels	5.500,00	0,00	5.500,00	1,89
8 Publication Costs	5.500,00	0,00	5.500,00	1,89
9 Dissemination	5.500,00	0,00	5.500,00	1,89
10 Overheads	20.000,00	0,00	20.000,00	6,88
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	290.897,00	0,00	290.897,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Budget Justification

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	2 2-year contracts (40.000 euro per year) for 2 under 40 rheumatologists
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Disposables for US assessment and synovial nanobiopsies
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	Financial Audit
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	REDCap Database Development
7 Travels	Meeting participation
8 Publication Costs	Open Access
9 Dissemination	Attendance of Congresses for data presentation -Dissemination activities
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Principal Investigator Data

Cognome: Chighizola

Nome: Cecilia Beatrice

Genere: F

Codice fiscale: CHGCLB81B64F205O

Documento: Carta d'identità, Numero: CA42400KY

Data di nascita: 24/02/1981

Luogo di nascita: Milano

Provincia di nascita: MI

Indirizzo lavorativo: Piazza Cardinale Andrea Ferrari 1

Città: Milano

CAP: 20122

Provincia: MI

Email: cecilia.chighizola@unimi.it

Altra email: ceciliabeatrice.chighizola@asst-pini-cto.it

Telefono: +39335255416

Altro telefono: 02619112554

Qualifica: Dirigente Medico

Struttura: UOC Clinica Reumatologica Pediatrica

Istituzione: ASST Pini - CTO

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: ASST Pini - CTO

Tipo contratto: Ricercatore RTD-B 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.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12378312	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Chighizola Cecilia Beatrice

Project validation result

Message: Success

www.AlboPretorionline.it 14/11/24

WP Trimester	I°	II°	III°	IV°	V°	VI°	VII°	VIII°
WP1a – Patients recruitment	X	X	X	X				
WP1b – Patients follow-up		X	X	X	X	X		
WP2 – Joint US assessment	X	X	X	X	X	X		
WP3 – Nanoscopic Biopsie	X	X	X	X	X	X		
WP4 – Synovial tissue analysis	X	X	X	X	X	X	X	
WP5 – Algorithm development		X	X	X	X	X	X	X
WP6 - Dissemination					X	X	X	X

ACCORDO PER LA REGOLAMENTAZIONE DEL PROGETTO “JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYNOVIAL TISSUE ANALYSIS FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION - (JURASSIC)”

BANDO: 2° Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: **1. Proof of concept (PoC); 2. Tumori Rari (TR); 3. Malattie Rare (MR); 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 4.1 Innovazione in campo diagnostico, 4.2 Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 5.1 Fattori di rischio e prevenzione, 5.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia**

TRA

L'ASST Centro Traumatologico Ortopedico Gaetano Pini – CTO con sede legale in Piazza Cardinal Ferrari, 1, 20122, Milano (MI), C.F. e P. IVA n 09320530968, in persona del Legale Rappresentante, Paola Lattuada, in qualità di Direttore Generale, (di seguito “Capofila”)

E

L'A.O.U.C. Policlinico di Bari con sede legale in P.zza Giulio Cesare, 11 - 70124 Bari, Codice Fiscale/P. IVA 04846410720 in persona del Legale Rappresentante, Dott. Antonio Sanguedolce, in qualità di Legale Rappresentante (di seguito Unità Operativa – UO n. 2)

Di seguito anche solo “Partner o Unità Operativa - UO” e congiuntamente le Parti

Premesso che:

- il 24 aprile 2023 è stato pubblicato sul sito web del Ministero della salute e sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana il 2° Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: **1. Proof of concept (PoC); 2. Tumori Rari (TR); 3. Malattie Rare (MR); 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 4.1 Innovazione in campo diagnostico, 4.2 Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 5.1 Fattori di rischio e prevenzione, 5.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;**
- Il Comitato Tecnico Sanitario, nella seduta del 26 marzo 2024 ha approvato nell'ambito dell'avviso pubblico la graduatoria finale e l'attribuzione del finanziamento ministeriale dei progetti di ricerca PNRR - Missione 6 - Componente 2 – Investimento 2.1, afferenti alle summenzionate tematiche progettuali, con il quale si è proceduto a individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;
- in data 8 aprile 2024 il Ministero della Salute ha comunicato, per il tramite della piattaforma WorkFlow della ricerca, quali proposte progettuali hanno avuto esito positivo e sono state ammesse a finanziamento;
- Regione Lombardia, quale Destinatario Istituzionale, ha comunicato al Capofila che il progetto in oggetto (di seguito anche solo Progetto), presentato dallo stesso Capofila, è stato ammesso a finanziamento, nell'ambito del programma di ricerca di cui al Bando, ottenendo un finanziamento complessivo di euro € 721.292,00 (di seguito “Finanziamento”);
- in data 24 maggio 2024 è stata sottoscritta, ai sensi dell'articolo 15 della legge n. 241 del 7 agosto 1990, la Convenzione tra il Ministero della Salute, la Regione Lombardia e il Principal Investigator (PI) Prof. C. B. Chighizola, per presa visione, al fine di disciplinare le regole generali per lo svolgimento delle attività progettuali e i rapporti tra il Capofila e il Destinatario Istituzionale sulla base delle regole del Bando (“Convenzione attuativa”, allegato “A”);

- con il presente accordo ("Accordo"), le Parti intendono inoltre disciplinare gli aspetti generali, legali ed economici, della collaborazione tra le medesime, nel rispetto dei criteri generali definiti nel Bando e nella Convenzione, nonché nel rispetto della Convenzione operativa stipulata tra la Regione Lombardia, il Capofila e il PI per presa visione, sottoscritta in data 10 settembre 2024 ("Convenzione", allegato "B").

TUTTO CIO' PREMESSO SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 – OGGETTO E DISPOSIZIONI GENERALI

1. Le premesse sono parte integrante e sostanziale del presente Accordo.
2. Il presente accordo disciplina i rapporti tra le Parti per il conseguimento degli obiettivi progettuali.
3. Il Progetto, archiviato agli atti delle Parti, prevede la partecipazione dell'Azienda in qualità di Capofila e come Partner (anche Unità Operative):

UO Clinica Reumatologica Pediatria	UO 1 - Coordinatore	ASST G. Pini - CTO
UO Reumatologia	UO 2 - Collaboratore	Azienda Ospedaliera Universitaria Conсорziale Policlinico Di Bari

4. Il progetto è svolto dal Capofila con Responsabile Scientifico la Prof.ssa C. B. Chighizola, Professore Associato, UO Clinica Reumatologica Pediatria

5. Il progetto, al quale è stato assegnato il CUP MASTER **D49J24000090006**, persegue gli obiettivi progettuali, esplicitati nel piano esecutivo presentato al Ministero (conservato agli atti delle Parti e contenuto quale allegato alla convenzione attuativa).

ART. 2 – RESPONSABILI SCIENTIFICI E REFERENTI AMMINISTRATIVI

1. I Referenti per il progetto sono:
 - per il Destinatario istituzionale: il referente amministrativo, la dott.ssa Mariella De Biase, UO Polo Ospedaliero – Regione Lombardia;

Per l'Ente Capofila:

- Responsabile Scientifico la Prof.ssa C. B. Chighizola, Professore Associato, UO Clinica Reumatologica Pediatria
- Referente amministrativo, il dott. Luigi Ortaglio, direttore Gestione Operativa, coadiuvato dalla dr.ssa Ilaria Riela, consulente per le attività di ricerca;

Per il Partner:

AOUC Policlinico Di Bari

- Responsabile Scientifico Dr.ssa Maria Grazia Anelli, UO Reumatologia
- Referenti amministrativi: la dott.ssa Annunziata Carioggia, U.O.S. Affari Generali

2. Le Parti procederanno a comunicare le eventuali sostituzioni dei responsabili/referenti qui indicati, al Capofila, attraverso comunicazione via mail da inviarsi all'indirizzo: ricerca@asst-pini-cto.it

3. I referenti del Capofila assicurano il collegamento operativo con il Destinatario istituzionale, mentre i referenti dell'Unità Operativa comunicheranno direttamente solo con quelli dell'Ente Capofila.

ART. 3 – FUNZIONI COMPITI E OBBLIGHI

1. Nell'ambito del presente Accordo le Parti concorrono alla predisposizione e realizzazione del progetto svolgendo, ciascuno, i compiti previsti dai successivi commi.

2. Il Capofila tiene direttamente i rapporti con il Ministero attraverso il proprio Destinatario Istituzionale.

3. Il Capofila:

- assicura la responsabilità complessiva del Progetto, in particolare per ciò che concerne il raggiungimento degli obiettivi previsti, anche per il tramite del proprio responsabile scientifico e del proprio referente amministrativo, di cui all'articolo 6 del presente Accordo;
- provvede al tempestivo trasferimento delle risorse ministeriali all'Unità Operativa coinvolte, secondo le regole del Bando;
- procede, in caso di eventuali criticità e in accordo con il Ministero, ai necessari correttivi atti a garantire il buon andamento del Progetto;
- assicura altresì il regolare invio al Ministero dei rapporti tecnici e delle rendicontazioni finanziarie, di cui al successivo articolo 4.

4. Il Partner si impegna a:

- svolgere le attività e a raggiungere gli obiettivi ai medesimi attribuiti nell'ambito del Progetto;
- realizzare le rendicontazioni scientifiche e finanziarie entro i termini prescritti dall'art. 4 del presente Accordo;
- monitorare l'andamento del Progetto per la parte di propria competenza;
- implementare il sistema Regis secondo le indicazioni fornite;
- concordare col Capofila gli eventuali correttivi da apportare nel caso di criticità emerse nel corso della realizzazione del Progetto.

5. Le Parti convengono che i contenuti del progetto potranno essere eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione e relativa approvazione, senza necessità di una nuova espressa sottoscrizione dell'Accordo, a seguito dell'approvazione ministeriale delle richieste di variazione.

6. È fatto obbligo a ciascun Partner di conservare tutta la documentazione relativa al Progetto e di renderla disponibile a richiesta del Ministero e/o del Capofila.

ART. 4 – VALIDITA'

1. Il presente Accordo decorre dalla data di apposizione dell'ultima firma digitale.

2. Le attività progettuali prendono avvio dalla data del 30 agosto 2024, comunicata formalmente dal Destinatario Istituzionale al Ministero, tramite dichiarazione (allegato "C") sottoscritta dal PI e dal Destinatario Istituzionale, secondo quanto stabilito nella Convenzione.

3. Il progetto ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal Bando con decorrenza dal 30 agosto 2024 e conclusione prevista il 29 agosto 2026, salvo eventuale proroga.

4. L'Accordo resta in vigore sino alla data di conclusione prevista e completo esaurimento delle attività previste dal Progetto e a completa erogazione delle quote di Finanziamento spettanti a ciascun Partner.

ART. 5 - MONITORAGGIO E RENDICONTAZIONI FINANZIARIE

1. Su delega del Destinatario Istituzionale, ciascuna Parte, per quanto di propria competenza, opera sul sistema informatico "ReGiS" con l'obbligo di porre in essere tutti gli adempimenti connessi allo stesso, previsti nelle Convenzioni richiamate, salvo diverse indicazioni successive.

2. Al fine di verificare il regolare svolgimento delle attività progettuali esplicitate nel piano esecutivo, ogni Parte, 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, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativi-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.

3. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre i 12 giorni successivi, il Partner deve trasmettere al Capofila una relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca sottoscritta dal proprio Responsabile Scientifico contenente la descrizione delle attività progettuali svolte, da cui risulti lo stato di avanzamento del progetto, secondo quanto riportato nel piano esecutivo e finanziario. La relazione completa viene poi trasmessa al Destinatario Istituzionale per l'invio al Ministero e successivamente inserita dal Capofila all'interno del sistema informatico "ReGiS".

4. Entro e non oltre 12 giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca, il Partner trasmette al Capofila un rapporto tecnico finale sui risultati raggiunti, coerente con il programma esecutivo approvato e gli obiettivi raggiunti. Ai fini dell'erogazione del saldo, il Capofila, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette al Destinatario Istituzionale la documentazione completa, sottoscritta dal Principal Investigator.

5. L'unità operativa deve inoltre fornire:

- 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.

6. Il Partner è sempre tenuto a fornire al Capofila entro dieci giorni i dati dallo stesso richiesti, nel caso in cui il Ministero volesse conoscere lo stato di avanzamento del progetto.

7. Le rendicontazioni finanziarie di cui ai precedenti commi, saranno redatte nel rispetto delle voci di spesa indicate nel piano finanziario previsto nel progetto e facendo riferimento alle linee guida per la determinazione dei costi e per la rendicontazione delle spese.

8. Tutta la documentazione sopra richiamata deve essere redatta e trasmessa tramite il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e la documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso ogni Unità Operativa, che deve provvedere alla relativa custodia.

9. Le Parti convengono di aver preso atto che il Ministero:

- rimborserà unicamente le somme effettivamente spese entro il termine di scadenza, secondo le rendicontazioni prodotte;
- ha facoltà di non erogare le rate di finanziamento, previa comunicazione preventiva al Destinatario Istituzionale, subordinandole all'eventuale esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale e intermedia, qualora queste non siano considerate idonee 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 piano esecutivo approvato;
- ha la facoltà di sospendere e revocare in tutto o in parte il Finanziamento concesso, nonché di recuperare tutte le somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del

gruppo di ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, in tutti i casi previsti dall'art. 14 della Convenzione Attuativa;

- provvede ad applicare le decurtazioni del Finanziamento, nei casi previsti dall'art. 8 comma 4 e 5 e dall'Art. 14, della Convenzione Attuativa;
- qualora le spese incluse nelle richieste di pagamento inviate dal Capofila per conto dell'intero partenariato, afferiscano ad operazioni estratte a campione, può sottoporre a verifica le stesse, anche in loco tramite l'intervento delle strutture deputate al controllo del Ministero stesso;
- previa comunicazione preventiva, ha la facoltà di 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, al fine di ottenere un parere vincolante per il prosieguo della Convenzione.

ART. 6 – PROPRIETÀ INTELLETTUALE

1. La proprietà di tutte le conoscenze, informazioni, materiali, studi, prodotti e delle metodologie, nonché ogni bene immateriale protetto o suscettibili di protezione ai sensi della normativa nazionale, comunitaria e internazionale in materia di diritti di proprietà intellettuale (collettivamente definiti "Risultati"), sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente accordo, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.

2. Ciascuna Parte sarà titolare esclusiva dei Risultati concepiti, attuati e sviluppati autonomamente e con mezzi propri e di ogni relativo diritto di proprietà intellettuale e industriale, nonché di ogni diritto commerciale ed economico, connesso a tali Risultati.

3. La proprietà dei Risultati Conseguiti congiuntamente dalle Parti (di seguito indicati come Risultati Congiunti) e suscettibili di brevettazione o forme di protezione analoghe, ovvero tutelabili tramite diritti di proprietà intellettuale, sarà ripartita secondo quote proporzionali al contributo inventivo di ciascuna delle Parti coinvolte che hanno contribuito a realizzare tali Risultati congiunti. La quantificazione delle quote e i termini di comproprietà, nonché le condizioni di esercizio e sfruttamento economico, così come le modalità attraverso cui verrà esercitata la titolarità comune dei Risultati Congiunti, potranno essere oggetto di un separato accordo di ripartizione fra le Parti titolari, fermo restando il rispetto degli obblighi previsti all'art. 13 della Convenzione Attuativa.

4. Ciascuna Parte ha diritto di usare liberamente i Risultati Congiunti per i propri scopi di ricerca e insegnamento, purché detto uso avvenga con modalità tali da non pregiudicare le azioni di tutela o valorizzazione poste in essere dalle Parti.

5. Stante quanto sopra, resta fermo il diritto morale degli autori di venire riconosciuti quali inventori ai sensi della vigente normativa in materia di diritti di proprietà intellettuale.

6. Nel caso in cui le Parti intendano trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai Risultati della stessa o a eventuali brevetti derivati, devono darne preventiva comunicazione al Ministero.

7. 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 CUP del progetto. 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.

8. Le Parti espressamente convengono che tutte le conoscenze, informazioni, materiali, metodi, prodotti nonché ogni bene immateriale protetto o suscettibile di protezione ai sensi della normativa nazionale, comunitaria e internazionale in materia di diritti di proprietà intellettuale (collettivamente indicate come Conoscenze Preesistenti), di cui una Parte sia titolare o contitolare prima dell'avvio del Progetto e messo a disposizione dell'altra Parte per lo svolgimento del progetto rimarranno di proprietà della Parte stessa, ancorché queste fossero messe a disposizione delle altre Parti per lo svolgimento delle attività del Progetto. Le Parti che avranno accesso a Conoscenze Preesistenti di un'altra Parte, in occasione delle attività del Progetto, saranno obbligate a mantenerle riservate e segrete, e ad utilizzarle solo per le finalità proprie del progetto stesso. In particolare, tali Conoscenze Preesistenti non potranno essere condivise con parti terze senza un precedente permesso scritto da parte della Parte che le detiene.

9. Non sono da considerarsi quali confidenziali le informazioni che:

- vengono utilizzate, divulgate o richieste da un provvedimento proveniente da una pubblica autorità (giurisdizionale o non), dalla legge o dalla necessità di far valere un proprio diritto in giudizio;
- erano a disposizione della Parte ricevente precedentemente alla data di sottoscrizione del presente Accordo, eccetto il caso di violazione di altro accordo di riservatezza eventualmente gravante sulla Parte;
- sono state create dalla Parte ricevente in maniera totalmente indipendente dalla rispettiva acquisizione nel contesto del presente Accordo;
- erano in pubblico dominio all'atto della divulgazione alla Parte ricevente;
- sono state lecitamente ottenute o autonomamente create da terzi.

ART. 7 - FINANZIAMENTO

1. Per la realizzazione del progetto di cui al presente Accordo è concesso un Finanziamento complessivo di € 721.292,00 (Euro settecentovintunomiladuecentonovantadue/00).
2. Il Finanziamento è concesso al fine di rimborsare le spese sostenute per la realizzazione del progetto, come dovrà risultare dai rendiconti finanziari di cui il precedente art. 5.
3. Il Finanziamento previsto per la realizzazione del Progetto, verrà erogato alle scadenze previste nei commi successivi, nel rispetto delle norme di contabilità pubblica di cui alla L. n. 196/2009 e al D.lgs. n. 93/2016 e successive modifiche e integrazioni.
4. Le attività previste dal Progetto non sono soggette a I.V.A., ai sensi del D.P.R. n. 633 del 1972, in quanto si configurano come cessioni di denaro erogate a fondo perduto.
5. Il Finanziamento complessivo verrà erogato, nel rispetto dell'art. 10 della Convenzione tra Ministero e Destinatario Istituzionale, secondo le seguenti modalità:
 - la prima rata del Finanziamento è pari massimo al 40% del Finanziamento e verrà, a titolo di anticipazione;
 - la seconda rata, erogata quale quota di rimborso dopo il 12° mese dall'inizio delle attività per un massimo complessivo (compresa la prima quota erogata) pari all'70% del Finanziamento, verrà corrisposta solo a seguito della valutazione positiva della relazione intermedia da parte del Ministero, previa richiesta di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute, come risultanti dal sistema "ReGiS";

- la terza rata, quale quota di rimborso residuale a saldo, verrà corrisposta a conclusione della ricerca solo a seguito di valutazione positiva della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica da parte del Ministero, previa richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del Progetto, in coerenza con le risultanze del sistema "ReGiS.

6. Ogni rata verrà erogata dal Capofila ai Partner in proporzione al Finanziamento spettante a ciascuno come risultante dal piano di spesa / budget presentato (allegato "D").

7. I pagamenti di cui al comma 5 saranno disposti dal Destinatario istituzionale all'Ente Capofila.

I versamenti delle singole quote verranno effettuati dall'ente capofila, a seguito del ricevimento di singole note di debito elettroniche, intestate alla ASST CENTRO SPECIALISTICO ORTOPEDICO TRAUMATOLOGICO GAETANO PINI-CTO, da inviare al codice univoco per il ricevimento delle fatture "F9R7T2" e per conoscenza all'indirizzo di posta elettronica ragioneria@asst-pini-cto.it

Le note di debito dovranno contenere:

il codice CUP Master **"D49J24000090006"** e il relativo codice CUP associato all'Unità Operativa di riferimento;

il codice Progetto PNRR-MCNT1-2023-12378312 e la frase Next Generation EU – PNRR M6C2 - investimento 2.1.

La prima rata del Finanziamento verrà erogata a seguito della sottoscrizione del presente accordo e previo ricevimento della nota di debito.

Le successive rate verranno corrisposte a seguito della valutazione positiva da parte del Ministero, sia della relazione scientifica che del rendiconto economico, della quale ne sarà dato riscontro ai partner mediante comunicazione email ai referenti sopra individuati, previo ricevimento del finanziamento da parte del Destinatario Istituzionale e emissione delle note di debito come sopra esplicitato.

ART. 8 - SOSPENSIONE DEI PAGAMENTI. DIFFIDA AD ADEMPIERE. RISOLUZIONE DELL'ACCORDO

1. Le Parti prendono atto che in tutti i casi già elencati nel precedente articolo 5 il Ministero, previa comunicazione preventiva al Destinatario Istituzionale, può attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente messa in economia delle rate residue, nonché per il recupero delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati.

2. In caso di accertamento di grave violazione degli obblighi dell'Accordo che possa pregiudicare la realizzazione del progetto, il Capofila intima per iscritto al Partner a mezzo di posta certificata che sta pregiudicando il progetto con il proprio comportamento, di porre fine alla violazione nel termine di 10 giorni. Decorso inutilmente detto termine il Capofila segnala l'inadempimento al Ministero, il quale si occuperà di adottare gli opportuni provvedimenti.

3. È espressamente convenuto che nel caso in cui il partenariato sia costretto alla restituzione dell'importo già erogato al Ministero a causa delle azioni pregiudizievoli di un Partner, a loro non imputabili, gli altri potranno rivalersi sullo stesso per recuperare le somme già spese per il progetto da restituire.

4. Ciascuna Parte del contratto si assume la diretta responsabilità di un comportamento conforme rispetto a quanto stabilito nel presente accordo e dalla convezione in premessa richiamata.

5. La risoluzione eventuale della Convenzione in conseguenza al mancato rispetto degli obblighi posti a carico del Destinatario Istituzionale o del partenariato, o a una condotta che pregiudichi l'assolvimento da parte del Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria determina la risoluzione anche del presente Accordo.

ART.9 – COPERTURA ASSICURATIVA

1. Ciascuna Parte provvederà alla copertura assicurativa per il rischio infortuni del proprio personale.

ART. 10 – PREVENZIONE DELLA CORRUZIONE E CONFLITTO DI INTERESSI

Nell'esecuzione del presente Accordo le Parti sono soggette alla normativa:

- legge n.190/2012 in materia di prevenzione della corruzione;
- decreto legislativo n. 33 del 14 marzo 2013 e s.m.i. inerente al "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazione da parte delle pubbliche amministrazioni", come da ultimo modificato dal D.lgs. 25/05/2016 n. 97;
- DPR n. 62/2013 Codice di comportamento dei pubblici dipendenti.

2. Ogni iniziativa, pertanto, dovrà essere attuata dalle Parti e dai propri professionisti nel pieno rispetto dei principi di correttezza, efficienza, trasparenza, pubblicità, imparzialità e integrità, ivi richiamati, astenendosi in particolare dal porre in essere condotte illecite, attive o omissive, impegnandosi a non tenere alcun comportamento in contrasto con la disciplina anticorruzione e a quella sul conflitto di interessi, anche potenziale.

3. I professionisti aziendali coinvolti nelle attività di cui al presente accordo dovranno:

- astenersi dal prendere decisioni e svolgere attività che possano configurare un conflitto d'interessi, secondo le modalità richiamate dalla sopra citata normativa;
- osservare il segreto professionale e d'ufficio.

4. Le Parti sono tenute a fornire tutte le informazioni richieste dal D.lgs. n. 33 del 2013 ai fini dell'adempimento degli obblighi di pubblicazione sui siti istituzionali.

5. Le Parti si impegnano, altresì, a non porre in essere alcun comportamento idoneo a configurare le ipotesi di reato di cui alla normativa richiamata - a prescindere dalla effettiva consumazione del reato o dalla punibilità dello stesso - nonché ad operare nel rispetto delle norme e dei principi ivi enunciati.

ART. 11 – TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

1. Le Parti, in riferimento al trattamento dei dati personali, compresi quelli relativi alla salute, degli interessati coinvolti nel Progetto, si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4.7 del Regolamento UE sulla protezione dei dati personali n. 679/2016.

2. Le parti si impegnano al rispetto delle disposizioni in materia di trattamento dei dati personali per finalità di ricerca medica biomedica ed epidemiologica.

3. Le Parti, in riferimento al trattamento dei dati personali dei dipendenti e collaboratori che svolgono per loro conto le attività dedotte in convenzione e di quelli che effettuano attività amministrative funzionali alla stipula e gestione dell'Accordo, si qualificano come autonomi titolari del trattamento ai sensi dell'art. 4.7 del Regolamento UE.

4. Il conferimento di tali dati tra le Parti è obbligatorio al fine di adempiere a tutti gli obblighi comunque connessi alla gestione ed esecuzione del rapporto instaurato con il presente accordo.

5. Le Parti si impegnano a rendere disponibili – anche attraverso la loro pubblicazione sul rispettivo sito istituzionale - le Informazioni sul trattamento dei dati riferibili a dipendenti e collaboratori.

ART. 12 – CONTROVERSIE E FORO COMPETENTE

1. Le Parti si impegnano a risolvere in via bonaria tra loro qualsiasi controversia insorta e/o insorgenda sull'accordo.

2. A tacitazione di ogni lite insorta e/o insorgenda, le Parti potranno sottoporre la relativa controversia a un preliminare tentativo di conciliazione, ai sensi dell'art. 5, comma 5, del D.lgs. n. 28/2010.

3. Le Parti prendono atto che in caso di controversie con il Ministero sulla conduzione scientifica del progetto e sulle eventuali ricadute economiche, il Destinatario Istituzionale e il Capofila, possono chiedere che siano sottoposte al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero; la Regione, l'ente attuatore ed il Principal Investigator accetteranno il parere che sarà espresso dal CTS.

4. Le parti manifestano espressamente la loro volontà di devolvere la cognizione della causa per ogni controversia insorta e/o insorgenda e collegata direttamente o indirettamente all'interpretazione, validità, efficacia, esecuzione, recesso o risoluzione dell'accordo al Foro di Milano in via esclusiva.

ART. 13 – REGISTRAZIONE E IMPOSTA DI BOLLO

1. Il presente accordo viene redatto in un unico esemplare informatico, ai sensi dell'art.2 della Tariffa (parte I) dell'imposta di bollo di cui al D.P.R. 26/10/1972 n. 642, e verrà assoggettato a registrazione, solo in caso d'uso, a cura e spese della parte interessata, ai sensi dell'art. 5, comma secondo, T.U. delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R. 26/4/1986 n. 131.

2. L'accordo si compone di 14 articoli e n. 10 pagine oltre a n. 4 allegati ed è conservato agli atti di ciascuna Parte.

3. Le spese relative all'imposta di bollo sono poste a carico del Capofila.

4. L'accordo è sottoscritto digitalmente con firma elettronica avente le caratteristiche di cui all'art. 24 del D.lgs. 7 marzo 2005 n. 82 Codice dell'Amministrazione Digitale.

ART. 14 - DISPOSIZIONI FINALI

1. L'Accordo rappresenta l'unica fonte di disciplina delle attività ivi previste tra le Parti rimanendo, pertanto, esclusa e vietata ogni attività diversa rispetto a quanto convenuto. Per tutto quanto non espressamente previsto dal presente Accordo si fa rinvio alle vigenti disposizioni in materia. L'entrata in vigore di disposizioni normative di legge, successive al presente Accordo, che rechino una disciplina diversa da quella in esso prevista, comporta la caducazione delle disposizioni incompatibili e la diretta applicazione della disciplina sopravvenuta fino al relativo adeguamento.

2. Le Parti stabiliscono di comune accordo che ciascuna di esse può richiedere una modifica al contratto. Il contratto si intende modificato quando le modifiche e/o emendamenti saranno accettati da tutte le parti dell'accordo in forma scritta, anche tramite scambio di corrispondenza PEC:

- per il Capofila: protocollo@pec.asst-pini-cto.it
- per il Partner:
- AOUC Policlinico di Bari:

Le Parti, nel rispetto dell'art. 1341 del c.c., liberamente accettano in particolare le disposizioni richiamate all'art 12 (CONTROVERSIE E FORO COMPETENTE).

Letto, approvato e sottoscritto con firma digitale, ex D.lgs. n. 82/2005.

Per l'Ente Capofila: **ASST Centro Traumatologico Ortopedico Gaetano Pini – CTO**

Il Legale Rappresentante

Dr.ssa Paola Lattuada

Per il partner: **AOUC Policlinico di Bari**

Il Rappresentante Legale

Dott. Antonio Sanguedolce

Allegati:

- A) Convenzione attuativa stipulata tra Ministero della Salute, Regione Lombardia e PI
- B) Convenzione operativa stipulata tra Regione Lombardia, Capofila e PI
- C) Comunicazione Data di Avvio
- D) Piano di spesa/budget

www.AlboPretorionline.it 14/1/24

Titolo del progetto: "JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: SYNOVIAL TISSUE ANALYSIS FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION - (JURASSIC)"

Responsabile Scientifico Prof. C. B. Chighizola

CUP MASTER D49J24000090006

Codice univoco per il ricevimento delle fatture "F9R7T2"

UNITA' OPERATIVA	CODICE CUP	Finanziamento Ministero
Clinica Reumatologica Pediatrica - ASST G. Pini - CTO	D49J24000090006	€ 430.395,00

Suddivisione Finanziamento:

	40%	30%	30%
Clinica Reumatologica Pediatrica - ASST G. Pini - CTO	€ 172.158,00	€ 129.118,50	€ 129.118,50

Proposed total budget UO1 Institution: ASST G. Pini - CTO (Euro)

Costi	BUDGET TOTALE	Co-Finanziamento	Elenco dei costi proposti per il finanziamento al MdS	Percentuale del totale proposto al MdS
1 Stipendio del personale	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Contratti per i ricercatori	175.000,00	0,00	175.000,00	40,66
3a.1 Apparecchiatura (noleggio)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Apparecchiatura (acquisto)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Forniture	170.000,00	0,00	170.000,00	39,50
3c Modello di costo	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subappalti *	5.000,00	0,00	5.000,00	1,16
5 Costo dei pazienti	0,00	0,00	0,00	0,00
6 Servizi IT e banche dati	10.000,00	0,00	10.000,00	2,32
7 Spostamenti	8.500,00	0,00	8.500,00	1,97
8 Costi di pubblicazione	9.000,00	0,00	9.000,00	2,09
9 Diffusione	4.000,00	0,00	4.000,00	0,93
10 Overheads *	27.895,00	0,00	27.895,00	6,48
11 Costi di coordinazione	21.000,00	0,00	21.000,00	4,88
Total	430.395,00	0,00	430.395,00	100,00