

DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE

N. **519** del **9** MAG. 2024

Convenzione tra il Ministero della Salute e la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12378193, dal titolo “Collateral flow improvement in acute ischemic stroke by head-down tilt 15° position before mechanical thrombectomy (DOWN-SUITE- It)” – P.I. Prof. Carlo Ferrarese - afferente al secondo avviso pubblico PNRR - CUP: H53C24000170006

IL DIRETTORE GENERALE

Richiamata la deliberazione n. 3 del 01.01.2023 con la quale il Consiglio di Amministrazione della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, prendendo atto del Decreto del Presidente della Regione Lombardia n. 993 del 27.12.2022, ha nominato il dott. Silvano Casazza quale Direttore Generale della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza con decorrenza dal 1.1.2023 sino al 31.12.2027;

Richiamata, altresì, la deliberazione n. 7 del 01.01.2023, con la quale il Consiglio di Amministrazione prende atto che, a far data dal 01.01.2023, la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori succede a titolo universale in tutti i rapporti giuridici attivi e passivi, compresi quelli economici, che risultano in capo alla ASST di Monza alla data del 31.12.2022;

Ricordato che – secondo quanto previsto dall’art. 16 dello Statuto di questo Ente – *“al Direttore Generale compete la gestione della Fondazione”*;

Richiamata la deliberazione n. 17 del 27.03.2023 con cui il Consiglio di Amministrazione di questa Fondazione – al fine di assicurare la semplificazione dei procedimenti amministrativi e garantire la dovuta tempestività e celerità nell’adozione di atti e provvedimenti - ha attribuito al Direttore Generale alcune deleghe di funzioni e di firma, come da prospetti allegati alla succitata deliberazione;

Visti

- 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;
- 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”;

- la delibera del CIPE n. 63 del 26 novembre 2020 che introduce la normativa attuativa della riforma del CUP;
- 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;
- 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;
- 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 (pubblicato in data 24 aprile 2023, con avviso di avvenuta pubblicazione all'Ente tramite Workflow della ricerca in data 25 maggio 2023 - ID 2023011735);

Dato atto che

- in ragione di quanto sopra, il P.I., Prof. Carlo Ferrarese, dipendente dell'Università degli Studi Milano Bicocca e con funzioni assistenziali quale Direttore della S.C. Neurologia della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, ha inviato al Ministero della Salute la necessaria Letter Of Intent (LOI) e successivo progetto specifico nei termini di cui al citato avviso pubblico;
- il Ministero della Salute, con nota Workflow della ricerca, in data 8 aprile 2024 (ID 2024003570), ha comunicato alla Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, quale Soggetto attuatore-beneficiario, che la valutazione della proposta progettuale inviata dal P.I. ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

Precisato che per il Progetto della sezione Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12378193, dal titolo “Collateral flow improvement in acute ischemic stroke by head-down tilt 15° position before mechanical thrombectomy (DOWN-SUITE- It)” il Ministero ha previsto un

finanziamento totale pari ad € 900.000,00 (novecentomila/00) così suddiviso tra le U.O. partecipanti:

- € 539.979,00 (cinquecentotrentanovemilanovecentosettantanove/00) alla Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori (U.O. 1);
- € 360.021,00 (trecentosessantamilaventuno/00) alla Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino" (U.O. 2);

Dato atto che l'accettazione del finanziamento sopraccitato da parte della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori prevede la sottoscrizione di specifica convenzione tra il Ministero della Salute, la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori e il P.I. Prof. Carlo Ferrarese, allegata al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale, della durata di 24 mesi eventualmente prorogabile di ulteriori 6 mesi, come da comunicazione Workflow del 30 aprile 2024 – ID 2024004459;

Rilevato che il finanziamento di cui sopra sarà utilizzato per la copertura dei costi sostenuti dalla Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori e dalla U.O. 2 (Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino") partecipante secondo lo schema di budget ricompreso nella convenzione, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

Dato atto di avere preventivamente trasmesso il presente provvedimento al Direttore della S.C. Bilancio, Programmazione Finanziaria e Contabilità, che provvederà a:

- contabilizzare il contributo di € 900.000,00 (novecentomila/00) sul conto economico 75.10.04.10 "CONTRIBUTI VINCOLATI DA MEF - PNRR (EXTRA FONDO) – VINCOLATI" del Bilancio 2024, sezionale ricerca;
- registrare i costi al verificarsi degli stessi e che saranno finanziati con il suddetto contributo;

Precisato che la rendicontazione del Progetto, come stabilito dalla convenzione all'art. 5, co.1, nn. 13) 14) e 15), attraverso il sistema informatico ReGiS e il portale Workflow della Ricerca, è effettuata dal P.I. con il supporto del personale della Direzione Scientifica;

Preso atto dell'attestazione del Responsabile del Procedimento, Dott.ssa Lavinia Vercesi, Dirigente Amministrativo assegnato alla Direzione Scientifica (Decreto n. 597 del 28/09/2023), circa la correttezza formale e sostanziale del presente provvedimento;

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Scientifico f.f., espressi ai sensi delle norme legislative e statutarie;

DECRETA

per le motivazioni citate in premessa e che qui si intendono integralmente trascritte e riportate:

1. di approvare e stipulare la convenzione tra il Ministero della Salute, la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori e il P.I. Prof. Carlo Ferrarese, allegata al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale, volta alla regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12378193, dal titolo "Collateral flow improvement in acute ischemic stroke by head-down tilt 15° position



- before mechanical thrombectomy (DOWN-SUITE- It)” afferente al secondo avviso pubblico PNRR;
2. di autorizzare il Prof. Carlo Ferrarese, dipendente dell'Università degli Studi Milano Bicocca e con funzioni assistenziali quale Direttore della S.C. Neurologia della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, a realizzare il progetto in argomento;
 3. di dare atto di aver preventivamente trasmesso il presente provvedimento al Direttore della S.C. Bilancio, Programmazione Finanziaria e Contabilità, che provvederà a:
 - contabilizzare il contributo di € 900.000,00 (novecentomila/00) sul conto economico 75.10.04.10 “CONTRIBUTI VINCOLATI DA MEF - PNRR (EXTRA FONDO) – VINCOLATI” del Bilancio 2024, sezionale ricerca;
 - registrare i costi al verificarsi degli stessi e che saranno finanziati con il suddetto contributo;
 4. di dare atto che la rendicontazione del Progetto, come stabilito dalla convenzione all'art. 5, co.1, nn. 13) 14) e 15), attraverso il sistema informatico ReGiS e il portale Workflow della Ricerca, è effettuata dal P.I. con il supporto del personale della Direzione Scientifica;
 5. di dare atto dell'attestazione del Responsabile del Procedimento, Dott.ssa Lavinia Vercesi, Dirigente Amministrativo assegnato alla Direzione Scientifica (Decreto n. 597 del 28/09/2023), circa la correttezza formale e sostanziale del presente provvedimento;
 6. di dare altresì atto che il presente provvedimento è immediatamente esecutivo e sarà pubblicato all'Albo Pretorio ai sensi dell'art. 17, della Legge Regionale n. 33/2009 e ss.mm.ii.

Il Direttore Generale
(Silvano Casazza)

Esprimono parere favorevole:

Direttore Amministrativo: Antonietta Ferrigno

Direttore Sanitario: Aida Andreassi

Direttore Scientifico f.f.: Andrea Biondi



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Italiadomani
FONDAZIONE NAZIONALE
DI RIFORMA E RESILIENZA



Ministero della Salute



Fondazione IRCCS
San Gerardo dei Tintori



Allegato al decreto del Direttore Generale n.

519

del

9 MAG. 2024

Convenzione tra il Ministero della Salute e la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12378193, dal titolo "Collateral flow improvement in acute ischemic stroke by head-down tilt 15° position before mechanical thrombectomy (DOWN-SUITE- It)" – P.I. Prof. Carlo Ferrarese - afferente al secondo avviso pubblico PNRR - CUP: H53C24000170006

Il Responsabile del Procedimento

Dirigente Amministrativo assegnato alla Direzione Scientifica: Dott.ssa Lavinia Vercesi

Visto di conformità economica

Il Direttore S.C. Bilancio, Programmazione Finanziaria e Contabilità: Toni Genco



**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 **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori** e il Principal Investigator della ricerca **CARLO FERRARESE**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12378193, dal titolo **“Collateral flow improvement in acute ischemic stroke by head-down tilt 15° position before mechanical thrombectomy (DOWN-SUITE-It)”** 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 **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori** del progetto, rappresentato dal Dott. **Claudio Cogliati** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **12698710964** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **CARLO FERRARESE** (codice fiscale **FRRCRL55L22L781U**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT2-2023-12378193** dal titolo "*Collateral flow improvement in acute ischemic stroke by head-down tilt 15° position before mechanical thrombectomy (DOWN-SUITE-It)*"

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 **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori** codice fiscale **12698710964**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **CARLO FERRARESE**, codice fiscale **FRRCRL55L22L781U**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT2-2023-12378193** dal titolo "*Collateral flow improvement in acute ischemic stroke by head-down tilt*"

- 15° position before mechanical thrombectomy (DOWN-SUITE-It)", 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 rappresentate 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 **€900.000,00 (novecentomila/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare 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) 2021/2041;
- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso 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 cinquantunesimo 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 europea, che certifichi la correttezza della procedura di spese, la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee.

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

1. Le procedure di erogazione dei fondi su richiesta del Soggetto attuatore-beneficiario a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso all'Unità di missione del Ministero della salute seguono le specifiche modalità in conformità con quanto indicato 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 ovverosia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore-beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di 6 mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore-beneficiario e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca.
2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine ovverosia 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 **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori,**
Claudio Cogliati, codice fiscale **CGLCLD56E04C523H** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **CARLO FERRARESE**, codice fiscale **FRRCRL55L22L781U**

Copia non utilizzabile per fini legali

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

1 - General information

Project code: PNRR-MCNT2-2023-12378193	Project topic: E2) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazione in campo terapeutico
PI / Coordinator: FERRARESE CARLO	Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

Proposal title: Collateral flow improvement in acute ischemic stroke by head-down tilt 15° position before mechanical thrombectomy (DOWN-SUITE-It)

Duration in months: 24

MDC primary: Neurologia

MDC secondary: Diagnostica

Project Classification IRG: Brain Disorders and Clinical Neuroscience

Project Classification SS: Brain Injury and Neurovascular Pathologies - BINP

Project Keyword 1: Identification of novel therapeutic targets, neuroprotective agents and therapeutic strategies to prevent and treat neural injury.

Project Request: **Animals:** **Humans:** **Clinical trial:**

Project total financing request to the MOH: € 900.000

Free keywords: Acute Stroke - Collaterals - Thrombectomy - Trendelenburg

Declarations

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

1) The Principal Investigator declares to have the written consent of all participants on their participation and on the content of this proposal, as well as of any researcher mentioned in the proposal as participating in the project (either as other PI, team member or collaborator).	<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

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

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

Investigating and implementing a collateral therapeutic strategy is a major objective in stroke research. The primary aim of increasing cerebral collateral flow in acute ischemic stroke is to preserve potentially salvageable penumbral tissue and expand the time window for recanalization therapies. Previous experimental studies in rodents performed by Operative Unit 1 (UO1) indicate that the head down tilt 15° (HDT15) position, applied after arterial occlusion, increases cerebral collateral flow and reduces infarct size and neurological disability, if reperfusion is achieved. HDT15 is simple, low cost, feasible and represents the ideal "collateral therapeutic" to be applied as an emergency treatment in patients with acute ischemic stroke, prior to recanalization therapies. The DOWN-SUITE-It trial is a multi-center, randomized controlled, open label, proof-of-concept phase 2 clinical trial with blinded outcome assessment, comparing collateral status, clinical outcome and biomarkers in patients with acute ischemic stroke due to middle cerebral artery (MCA) occlusion (M1 segment) treated with in-hospital application of HDT15 (-15°) positioning versus usual positioning (+30°/0°) before mechanical thrombectomy. In-hospital application of HDT15 will start immediately after cerebral vascular diagnostic imaging and will last until the completion of endovascular mechanical thrombectomy. Duration of HDT15 application (approximately 30-60 minutes) is expected to be long enough to detect significant changes in cerebral hemodynamics. For the patient's perspective, HDT15 application will be in a controlled and protected setting (the emergency room and neurointerventional suite) and will not interfere with the thrombectomy procedure. The study population has been selected to have the best expected response to HDT15, since occlusion of the M1 segment of the MCA is usually associated to some recruitment of collaterals, which could be further increased by HDT15. The DOWN-SUITE-It study will provide for the first time the translation of HDT15 efficacy on cerebral hemodynamics and clinical outcome from animal stroke models to human stroke. The DOWN-SUITE-It study holds the potential of establishing HDT15 as the first evidence-based collateral therapeutic for acute ischemic stroke. The results of the DOWN-SUITE-It study will pave the way for larger, multi-national, randomized controlled clinical trials of HDT15 in patients with suspected acute stroke in the pre-hospital setting, to be applied as emergency treatment before recanalization therapies. The ultimate goal of the DOWN-SUITE-It study will be the implementation of HDT15 as practice-changing, standard-of-care emergency treatment of hyperacute stroke, easily implementable at a global level, with a revolutionary effect in the stroke care system and a positive impact on stroke outcome, with reduced costs of hospitalization, long-term care and disability.

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

Yes

2 - Participants & contacts



 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	12698710964	Neurology and Neuroradiology	Study Coordination, patient recruitment and follow-up, treatment, biomarker analysis, monitoring, ethics and statistics		X
2 - Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"	03051890832	Neurology and Neuroradiology	Patient recruitment and follow-up, treatment	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - BERETTA SIMONE	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	CoPI, Neurologist expert in cerebrovascular disorders and in neuroprotection translational studies, involved in study design, patient selection and follow-up
2 - Toscano Antonio	Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"	Head of Neurology Dept and Stroke Unit, responsible researcher of UO2
3 - CASELLA CARMELA	Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"	Neurologist expert in cerebrovascular disorders, patient recruitment, evaluation and follow-up
4 - Naro Antonino	Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"	Neurologist expert in cerebrovascular disorders, patient recruitment, evaluation and follow-up
5 - Tessitore Agostino	Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"	Neuroradiologist of UO2, involved in angiography and thrombectomy
6 Under 40 - Diamanti Susanna	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Neurologist expert in cerebrovascular disorders and in neuroprotection trials, involved in patient selection and follow-up
7 Under 40 - Piergallini Lorenzo Maria	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Neuroradiologist of UO1, involved in angiography and thrombectomy

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - BERETTA SIMONE	X			28/12/1975	M
2 - Toscano Antonio				16/12/1956	M
3 - CASELLA CARMELA				27/03/1962	F
4 - Naro Antonino				15/06/1980	M
5 - Tessitore Agostino				02/02/1990	M
6 Under 40 - Diamanti Susanna				09/03/1991	F
7 Under 40 - Piergallini Lorenzo Maria				12/08/1989	M

Responsible who requests CE authorization: FERRARESE CARLO

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

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 - VICARI DAVIDE	Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"	25/02/1991	M	Neuroradiologist to hire to perform angiography and thrombectomy	MD	Neuroradiologist to hire, last year residency University of Messina
1 - GIAMMELLO FABRIZIO	Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"	28/04/1987	M	Neurologist to hire, involved in patient recruitment and follow-up	MD	Neurologist, last year PhD student at University of Messina

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori - Via Pergolesi 33, Monza, 20900, Italy

PEC: protocollo@pec.irccs-sangerardo.it

Operative Unit Number 2:

Address: Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino" - Via Consolare Valeria n.1, Messina, 98100, Italy

PEC: protocollo@pec.polime.it

Operative Unit Number 3:

Address: -

PEC: -

Operative Unit Number 4:

Address: -

PEC: -

Operative Unit Number 5 (self financing):

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: FERRARESE

First Name: CARLO

Title: Principal investigator

Nationality: italiana

Date of birth: 22/07/1955

Official H index (Scopus or Web of Science): 51.0

Scopus Author Id:7005869087

ORCID ID:0000-0002-7499-6600

RESEARCH ID:AAC-4903-2022

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: Via Pergolesi, 33

Postcode / Cedex: 20900

Phone:+393471514139

Town: Monza



Phone 2: 3471514139

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano	PhD	Neuroscience	1984	1987
University of Milano	Specialization / Specializzazione	Neurology	1980	1984
University of Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1974	1980

Personal Statement:

Prof. Ferrarese is Head of department of Neurology and Stroke Unit, with expertise in clinical and preclinical trials in stroke. He coordinated previous preclinical research on the topic of this project and prepared this first clinical trial application, designed to verify the clinical effects and the biological mechanisms involved in improving cerebral collateral flow after acute ischemic stroke.

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milano-Bicocca	Consiglio di Amministrazione (Board)	Milano	Board Member	2021	2023
University of Milano-Bicocca	Milan Center for Neuroscience (Neuromi) www.neuromi.it	Milano	Scientific Director	2014	2023
Ospedale San Gerardo	Clinica Neurologica	Monza	Head of Neurology Department	2003	2023
University of Milano-Bicocca	Faculty of Medicine/Neurology Residency School	Monza	Director of Neurology School	1999	2021
University of Milano-Bicocca	Faculty of Medicine	Monza	Full Professor of Neurology	2001	2023
National Institutes of Health (NIH)	National Institute for Neurological Disorders and Stroke (NINDS)/ Neuroimaging Section	Bethesda, Maryland, USA	Visiting Scientist	1989	1990
Ospedale San Gerardo	Clinica Neurologica	Monza	Aiuto Neurologo	1989	1992
Ospedale San Gerardo	Clinica Neurologica	Monza	Assistente Neurologo	1987	1989
Georgetown University	Fidia-Georgetown Institute for Neuroscience (FGIN)	Washington D.C., USA	Research Assistant Professor	1985	1986
National Institutes of Health (NIH)	National Institute of Mental Health (NIMH)/Laboratory of Preclinical Pharmacology	St. Elisabeth Hospital, Washington D.C, USA	Visiting Associate	1984	1985

Other awards and honors

Elected Member of the Academic Senate (2012-2016) and of the Board (2021-present) of University of Milano-Bicocca.
 Elected Secretary of the Italian Society of Neurology (SIN) (2013-2015) and then Treasurer (2015-2017)
 Elected President of the Italian Society of Neurology for Dementias (SINDEM) (2018-2020)
 Italian delegate to the European Academy of Neurology (EAN) (2014-2017)
 Italian delegate to the European Union of Medical Specialties (UEMS) (2014-present)

Other CV informations

PI and coordinator of several projects funded by Italian Ministry of University and Research (5 national PRIN), Ministry of Health (several strategic and finalized projects), AIFA, European Community (FP7 Project NAD), Regione Lombardia.
 Presently involved as Coordinator of PRIN translational Project on Remote Ischemic Conditioning in Stroke (TRICS), and as Spoke Leader in National PE AGE-IT Project funded by Ministry of University and Research.
 PI of several Clinical Trials in neurological disorders funded by Drug Companies.
 Editorial Board member of Neurological Sciences and Frontiers in Neuroscience, Associate Editor of Parkinson Disease

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Analysis of vesicular monoamine transporter 2 polymorphisms in Parkinson's disease	Article	1712.e9-1712.e13	34	2013	10.1016/j.neurobiolaging.2012.12.020	NOT_FOUND	41	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-MCNT2-2023-12378193 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Reduced expression of the chaperone-mediated autophagy carrier hsc70 protein in lymphomonocytes of patients with Parkinson's disease	Article	46-52	1546	2014	10.1016/j.brainres.2013.12.017	24361989	53	L
Cerebral collateral flow defines topography and evolution of molecular penumbra in experimental ischemic stroke	Article	305-313	74	2015	10.1016/j.nbd.2014.11.019	25484287	13	L
TREX1 C-terminal frameshift mutations in the systemic variant of retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy	Article	323-330	36	2015	10.1007/s10072-014-1944-9	25213617	38	L
Extrapyramidal and cognitive signs in amyotrophic lateral sclerosis: A population based cross-sectional study	Article	324-330	16	2015	10.3109/21678421.2015.1040028	25967544	27	L
Rotenone down-regulates HSPA8/hsc70 chaperone protein in vitro: A new possible toxic mechanism contributing to Parkinson's disease	Article	161-169	54	2016	10.1016/j.neuro.2016.04.018	27133439	20	L
Role of chaperone-mediated autophagy dysfunctions in the pathogenesis of Parkinson's disease	Article	NOT_FOUND	9	2016	10.3389/fnmol.2016.00157	NOT_FOUND	51	L
Adult-Onset Epilepsy in Presymptomatic Alzheimer's Disease: A Retrospective Study	Article	1267-1274	60	2017	10.3233/JAD-170392	28968234	39	L
Cerebral collateral therapeutics in acute ischemic stroke: A randomized preclinical trial of four modulation strategies	Article	3344-3354	37	2017	10.1177/0271678X16688705	28112023	21	L
Efficacy and safety of perampnol oral loading in postanoxic super-refractory status epilepticus: A pilot study	Article	243-248	59	2018	10.1111/epi.14492	30159874	12	L
An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID)	Article	1355-1359	41	2020	10.1007/s10072-020-04450-1	32430621	36	F
Head down tilt 15° in experimental intracerebral hemorrhage: a randomized noninferiority safety trial	Article	525-531	28	2021	10.1111/ene.14560	32986293	2	L
Temporal lobe dysfunction in late-onset epilepsy of unknown origin	Article	NOT_FOUND	117	2021	10.1016/j.yebeh.2021.107839	33611099	3	L
Discontinuation of antiseizure medications in seizure-free patients with long-term follow-up: Patients' profile, seizure recurrence, and risk factors	Article	NOT_FOUND	117	2021	10.1016/j.yebeh.2021.107871	33690066	6	L
Multi-Center Randomized Phase II Clinical Trial on Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke Within 9 Hours of Onset in Patients Ineligible to Recanalization Therapies (TRICS-9): Study Design and Protocol	Article	NOT_FOUND	12	2021	10.3389/fneur.2021.724050	NOT_FOUND	1	L
Direct current stimulation enhances neuronal alpha-synuclein degradation in vitro	Article	NOT_FOUND	11	2021	10.1038/s41598-021-81693-8	33500442	5	L
COVID-19-associated immune-mediated encephalitis mimicking acute-onset Creutzfeldt-Jakob disease	Article	2314-2318	8	2021	10.1002/acn3.51479	NOT_FOUND	3	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-MCNT2-2023-12378193 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** FERRARESE CARLO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Neurovascular and infectious disease phenotype of acute stroke patients with and without COVID-19	Article	4619-4625	43	2022	10.1007/s10072-022-06133-5	NOT_FOUND	0	L
Efficacy and safety of perampanel oral loading in postanoxic super-refractory status epilepticus: A pilot study	Article	243-248	59	2018	10.1111/epi.14492	30159874	12	L
Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection	Article	NOT_FOUND	7	2020	10.1212/NXI.0000000000000741	32350026	244	L

* 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.**
Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: A European population-based case-control study	Article	703-716	75	2014	10.1002/ana.24150	24706338	79
Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology	Article	1636-1648	53	2021	10.1038/s41588-021-00973-1	34873335	81
Shared polygenic risk and causal inferences in amyotrophic lateral sclerosis	Article	470-481	85	2019	10.1002/ana.25431	30723964	91
Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study	Article	287-297	75	2014	10.1002/ana.24096	24382602	118
Behavioral and psychological effects of coronavirus disease-19 quarantine in patients with dementia	Article	1-15	11	2020	10.3389/fpsy.2020.578015	NOT_FOUND	119
Anti-amyloid beta autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: Implications for amyloid-modifying therapies	Article	449-458	73	2013	10.1002/ana.23857	23625526	142
Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene	Article	1268-1283.e6	97	2018	10.1016/j.neuron.2018.02.027	29566793	353
Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection	Article	NOT_FOUND	7	2020	10.1212/NXI.0000000000000741	32350026	244
New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias	Article	412-436	54	2022	10.1038/s41588-022-01024-z	35379992	179
Safety and Outcome of Revascularization Treatment in Patients With Acute Ischemic Stroke and COVID-19	Article	E739-E750	100	2023	10.1212/WNL.000000000000201537	36351814	2

** 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	Ospedale San Gerardo	2018	On the early diagnosis of the prodromal stage of Alzheimer disease. The progression from mild cognitive impairment (MCI) to dementia: the role of biomarkers in the early interception of patients to whom provide future disease-modifying drugs	Collaborator	3.473.000,00	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/Scheda_budget_Progetto_Strategico_Interceptor.pdf
Ministero della Salute - RF-2016-02363902	Ospedale San Gerardo	2019	EFFICACY AND TOLERABILITY OF LOW VS. STANDARD DAILY DOSES OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS IN NEWLY DIAGNOSED, PREVIOUSLY UNTREATED EPILEPSY (STANDLOW). A MULTICENTER, RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, PARALLEL GROUP TRIAL	Collaborator	417.600,00	https://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_9_file.pdf
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - FARM77RW2S	Ospedale San Gerardo	2009	Comprehensive information imparted to patients with epilepsy and comorbidity and decreased prevalence of adverse treatment effects	Coordinator	115.000,00	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/648668/BANDO_AIFA_2008_documento_integrale.pdf
European Commission - SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME THEME 4 - Grant agreement ID: 212043	University of Milano-Bicocca	2008	NANOPARTICLES FOR THERAPY AND DIAGNOSIS OF ALZHEIMER DISEASE	Collaborator	14.365.090,00	https://cordis.europa.eu/project/id/212043
Ministero della Salute RF-2009-1504361	Ospedale San Gerardo	2011	LONG TERM PROGNOSIS OF EPILEPSY. A multicenter retrospective survey of prognostic patterns in newly diagnosed patients	Coordinator	213.435,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4517_listaFile_itemName_4_file.pdf
Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR) - PRIN 2017	University of Milano-Bicocca	2019	Multi-center Translational Trial of Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke (TRICS). A collaborative study from the Italian Stroke Organization (ISO) Basic Science network	Coordinator	867,29	ID IRIS: 2017-NAZ-0424 Codice CUP: H45J17000400006



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-MCNT2-2023-12378193 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** FERRARESE CARLO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero Dell'Università e Ricerca (MUR) PNRR M4/C2 - European Commission Next Generation EU	University of Milano-Bicocca	2023	A novel public-private alliance to generate socioeconomic, biomedical and technological solutions for an inclusive Italian ageing society (AGE-IT)	Collaborator	115.000.000,00	https://ageit.it/

Copia non utilizzabile per fini legali

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.3 CO-PI Profile

Last Name: BERETTA

First Name: SIMONE

Last name at birth:

Gender: M

Title: CoPI, Neurologist expert in cerebrovascular disorders and in neuroprotection translational studies, involved in study design, patient selection and follow-up

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Merate

Date of birth: 28/12/1975

Official H index (Scopus or Web of Science): 24.0

Scopus Author Id:57202560642

ORCID ID:0000-0002-9417-2748

RESEARCH ID:J-6300-2019

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: Via Pergolesi 33

Postcode / Cedex: 20900

Town: Monza

Phone:+393488618593

Phone 2: 3488618593

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano-Bicocca, Monza	Specialization / Specializzazione	Neurology	2004	2009
University of Milano-Bicocca, Monza	PhD	Neuroscience	2001	2004
University of Milano-Bicocca, Monza	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1995	2001

Personal Statement:

Dr. Simone Beretta is a stroke neurologist at San Gerardo Hospital in Monza and head of the Laboratory of Experimental Stroke Research at the University of Milano Bicocca, with extensive experience in both preclinical and clinical research in cerebrovascular disorders; he conducted the pioneering preclinical work on HDT15 as a collateral therapeutic in rodent stroke models, promoted a multi-national project on HDT15 in a primate stroke model based at the University of Lyon 1 (currently ongoing) and is the leader of the European network DOWN-STROKE for the translational development of HDT15 for clinical use in acute ischemic stroke.

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
San Gerardo Hospital - Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Neurology	Monza, Italy	Assistant in Neurology	2014	2023
San Gerardo Hospital	Neurology	Monza, Italy	Consultant of Neurology	2011	2014
San Gerardo Hospital	Neurology	Monza, Italy	Research investigator Grant for the Multicenter Trial EDU-COM financed by AIFA	2009	2011

Other awards and honors

7th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus & Acute Seizures, 7 - 9 Aprile 2019, Francis Crick Institute in London, UK. Titolo: Neurological outcome of post-anoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. Winner of the prize Data Blitz Session Award.

Other CV informations

from Sept 2022 - present CLINICAL TRIALS MASTER OF SCIENCE (MSc)
 from 2023: Advisor, World Health Organization (WHO) COVID-19 Neurology and public health forum
 from 2022: Member, European Stroke Organisation (ESO)
 from 2021: Advisor, WHO-Lancet Neurology Commission on Stroke
 from 2020: National qualification for Associate Professor of Neurology
 from 2019: Associated Editor, Frontiers in Neurology, section Stroke
 from 2016 to 2019: Review Editor, Frontiers in Neurology, section Stroke
 from 2017: Member of the Italian Chapter of the International League against Epilepsy (LICE)
 from 2016: Member of the Italian Stroke Organization (ISO/ISA-All)
 Jan - Dec 2004: Visiting Neuroscientist at University of Oxford (UK), Nuffield Department of Clinical Neurosciences

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Optimized system for cerebral perfusion monitoring in the rat stroke model of intraluminal middle cerebral artery occlusion	Article	NOT_FOUND	2013	2013	10.3791/50214	23439069	2	F
Comprehensive educational plan for patients with epilepsy and comorbidity (EDU-COM): A pragmatic randomised trial	Article	887-892	85	2014	10.1136/jnnp-2013-306553	24403284	12	F
Cerebral collateral flow defines topography and evolution of molecular penumbra in experimental ischemic stroke	Article	305-313	74	2015	10.1016/j.nbd.2014.11.019	25484287	13	F
Pravastatin acute neuroprotective effects depend on blood brain barrier integrity in experimental cerebral ischemia	Article	31-41	1615	2015	10.1016/j.brainres.2015.04.025	25912435	11	L
Cerebral collateral circulation in experimental ischemic stroke	Review	NOT_FOUND	8	2016	10.1186/s13231-016-0015-0	NOT_FOUND	37	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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Cerebral collateral therapeutics in acute ischemic stroke: A randomized preclinical trial of four modulation strategies	Article	3344-3354	37	2017	10.1177/0271678X16688705	28112023	21	F
Long-term applicability of the new ILAE definition of epilepsy. Results from the PRO-LONG study	Article	1518-1523	58	2017	10.1111/epi.13854	28786106	23	F
Efficacy and safety of perampanel oral loading in postanoxic super-refractory status epilepticus: A pilot study	Article	243-248	59	2018	10.1111/epi.14492	30159874	12	F
Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment	Article	E2153-E2162	91	2018	10.1212/WNL.0000000000006615	30381366	32	F
Author response: Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment	Reply	278	93	2019	10.1212/WNL.0000000000007907	31383805	0	F
Neurological outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment	Article	NOT_FOUND	101	2019	10.1016/j.yebeh.2019.06.018	31300383	9	F
Post-cardiac arrest patients with epileptiform EEG: Better selection for better treatment	Note	665-666	94	2020	10.1212/WNL.0000000000009282	32213643	2	F
Head down tilt 15° in experimental intracerebral hemorrhage: a randomized noninferiority safety trial	Article	525-531	28	2021	10.1111/ene.14560	32986293	2	F
Case Report: Concomitant Massive Cerebral Venous Thrombosis and Internal Iliac Vein Thrombosis Related to Paucisymptomatic COVID-19 Infection	Article	NOT_FOUND	12	2021	10.3389/fneur.2021.622130	NOT_FOUND	8	F
COVID-19-associated immune-mediated encephalitis mimicking acute-onset Creutzfeldt-Jakob disease	Article	2314-2318	8	2021	10.1002/acn3.51479	NOT_FOUND	3	F
Neurovascular and infectious disease phenotype of acute stroke patients with and without COVID-19	Article	4619-4625	43	2022	10.1007/s10072-022-06133-5	NOT_FOUND	0	F
Selective Cerebrospinal Fluid Hypothermia: Bioengineering Development and In Vivo Study of an Intraventricular Cooling Device (V-COOL)	Article	1942-1950	19	2022	10.1007/s13311-022-01302-y	36129603	0	F
Head down tilt 15° to preserve salvageable brain tissue in acute ischemic stroke: A pre-clinical pooled analysis, with focus on cerebral hemodynamics	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1111/ejn.15852	36300727	0	L
Harmonization of sensorimotor deficit assessment in a registered multicentre pre-clinical randomized controlled trial using two models of ischemic stroke	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2023	10.1177/0271678X231159958	NOT_FOUND	0	L

* 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



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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Medicines Agency (AIFA)	San Gerardo Hospital, Monza	2009-2012	EDU-COM Trial: Comprehensive information imparted to patients with epilepsy and comorbidity and decreased prevalence of adverse treatment effects. FARM77RW2S	Collaborator	115.000,00	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/648668/BANDO_AIFA_2008_documento_integrale.pdf
Italian Ministry of Health	University of Milano-Bicocca	2011-2015	Long-term prognosis of epilepsy. A multi-center retrospective survey of prognostic patterns in newly diagnosed patients. RF-2009-1504361	Collaborator	213.435,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4517_listaFile_itemName_4_file.pdf
Italian Ministry of Health	IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano	2015-2019	Selective Cerebrospinal Fluid Hypothermia: Bioengineering Development and In Vivo Study of an Intraventricular Cooling Device; GR-2011-02347879	Coordinator	686.400,00	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36129603/
Ministry of Education, Universities and Research	University of Milano-Bicocca	2019-2023	Multi-center Translational Trial of Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke. A collaborative study from the Italian Stroke Organization Basic Science network; 2017CY3J3W	Collaborator	867.290,00	ID IRIS: 2017-NAZ-0424 Codice CUP: H45J17000400006
Agence Nationale de la Recherche (ANR)	Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France	2022	Oxygen metabolism by MRI in clinical stroke: Innovative biomarker in cerebrovascular diseases	Collaborator	950.839,00	https://anr.fr/Project-ANR-21-CE17-0028

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Toscano

First Name: Antonio

Last name at birth:

Gender: M

Title: Head of Neurology Dept and Stroke Unit, responsible researcher of UO2

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Messina

Date of birth: 16/12/1956

Official H index (Scopus or Web of Science): 46.0

Scopus Author Id:7005054465

ORCID ID:0000-0003-4587-4177

RESEARCH ID:AHE-4657-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: UOSD Stroke Unit, PAD E, primo piano, AOU G. Martino di Messina, via C. Valeria 1

Postcode / Cedex: 98125

Town: Messina

Phone:+39330370718

Phone 2:



Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	1981	1985
University of Messina, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1975	1981

Personal Statement:

Prof. Toscano has the expertise, leadership, training, and motivations necessary to successfully carry out the proposed research project. He has a broad background in neurology, with specific training and expertise in rare neurologic and cerebrovascular disease, and survey research and secondary data analysis on rare neurologic diseases. As PI or co-Investigator on university and NIH grants, he successfully administered several projects (e.g. staffing, research protections, budget), collaborating with other researchers, and produced several peer-reviewed publications from each project. As a research collaborator in this project, he will take part in diagnostic and therapeutic management of ischaemic stroke patient and participate in data collection and processing.

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
"G. Martino" University Hospital	Stroke Unit	Messina, Italy	Director of the Unit	2022	2023
“G. Martino” University Hospital	Neurology and Neuromuscular disorders Unit	Messina, Italy	Director of the Unit	2021	2022
University of Messina	Faculty of Medicine and Surgery	Messina, Italy	Dean of the Faculty of Medicine and Surgery	2018	2023
AOU Policlinico “G. Martino”	Department of Neurosciences	Messina, Italy	Director of the Regional Reference Center for Rare Neuromuscular Disorders	2011	2023
University of Messina	Department of Clinical and Experimental Medicine	Messina, Italy	Full Professor of Neurology	2009	2023
University of Messina	Department of Neurology, Psychiatry and Anaesthesiology	Messina, Italy	Associate Professor	2000	2008
University of Messina	Department of Neurology, Psychiatry and Anaesthesiology	Messina, Italy	Assistant Professor	1990	2000

Other awards and honors

2014-2018 Member of the EAN Scientific Committee (SC)
 2015-2018 appointed EAN SC member for Rare Diseases
 2016-2018 chairman of the EAN panel on Muscle disorders
 Since 2016 member of the Board of the EAN Rare Disease task force
 2006-2015 Secretary and President of the Italian Association of Myology (AIM)
 2017-2019 Treasurer of the Italian Society of Neurology (SIN)
 2019-2022 Member of the EAN Programme Committee
 Since 2021 Secretary of the SIN
 Since 2022 Treasurer of the EAN

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Union	Ospedale G. Martino, Messina	2013	UE EUROMAC - An European registry for Muscle Glycogenoses	Coordinator	0,00	www.euromacregistry.eu/portal1/h_index.php
Regione Sicilia	Ospedale G. Martino, Messina	2016	Rare disease: Implementation of the capabilities. diagnostic assistance with particular reference to molecular genetic implementation, as part of a program to be carried out at the CRR	Coordinator	400.000,00	https://pre.polime.it/sites/default/files/file/deliberepub/2021/signed/delibera_300030_cs_759_2021_49113032.pdf?time=1620954185



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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy	2023	Modulation of miR129 as a therapy for amyotrophic lateral sclerosis. and other diseases-miR129 - PNRR-POC-2022-12375645	Collaborator	1.000.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_1_file.pdf

Copia non utilizzabile per fini legali

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: CASELLA
First Name: CARMELA

Last name at birth: CASELLA
Gender: F

Title: Neurologist expert in cerebrovascular disorders, patient recruitment, evaluation and follow-up

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Messina

Date of birth: 27/03/1962

Official H index (Scopus or Web of Science): 9.0

Scopus Author Id:7004917042

ORCID ID:0000-0002-5815-4147

RESEARCH ID:DXJ-6096-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: Via consolare valeria

Postcode / Cedex: 98124

Town: Messina

Phone:+393421951481

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	1990	1996
University of Messina, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1980	1986

Personal Statement:

Dr. Carmela Casella is a neurologist skilled in acute and chronic cerebrovascular disease diagnosis, treatment, and management. She is actually employed at the Stroke Unit Department of the University Hospital of Messina since 2014 as adjunct professor in Neurology (enabled since 2005). As a research collaborator, she will take part in acute treatment and management of ischaemic stroke and participate data collection and processing.



Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AOU Policlinico G. Martino	Stroke Unit	Messina, Italy	Consultant Neurologist	2014	2023
AOU Policlinico G. Martino	Neurology Unit	Messina, Italy	Consultant Neurologist	1990	2013

Other awards and honors

Sent date: 10/07/2023 12.44

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Research project participant (Prin 2020-2021-2022).

From 2019 Regional Coordinator ALICe Sicily



2018-2020 Fabry-Stroke Italian Registry (FSIR), Principal Investigator

2019 - 2021 Hypothyroidism and ischemic stroke, Principal Investigator

2020-2022 International Multicenter Patent Foramen Ovale & Stroke (IMPROVE), investigator

2020 - present Multicenter Trial ESCAPE-NEXT, investigator

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

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Naro
First Name: Antonino

Last name at birth:
Gender: M

Title: Neurologist expert in cerebrovascular disorders, patient recruitment, evaluation and follow-up

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 15/06/1980

Place of Birth: sant'agata millitello

Official H index (Scopus or Web of Science): 26.0

Scopus Author Id:37037984000

ORCID ID:0000-0002-9582-7400

RESEARCH ID:FPL-5771-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: AOU Policlinico G. Martino, UOSD Stroke Unit, via Consolare Valeria 1

Postcode / Cedex: 98100

Town: messina

Phone:+393208627206



Phone 2: +3909060128823

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Italy	PhD	Neuroscience	2010	2012
University of Messina, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurophysiopathology	2006	2009
University of Messina, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2000	2005

Personal Statement:

Dr. Naro is a Neurophysiopathologist skilled in clinical neurophysiology, robotic neurorehabilitation, non-invasive brain stimulation, brain signal processing, prolonged disorders of consciousness. Actually employed at the Stroke Unit Department of the University Hospital of Messina from 2020 as neurologist physician. As a research collaborator in the project, he will take part in acute treatment and management of ischaemic stroke and participate in data collection and processing.

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AOU Policlinico "G. Martino"	Stroke Unit	Messina, Italy	neurologist physician	2021	2023
IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo	Neurorehabilitation	Messina, Italy	Neurologist Physician	2016	2020
IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo	Neurorehabilitation	Messina, Italy	Researcher	2013	2015

Other awards and honors

Winner of the young research fellow of the Italian Society of Neurology in 2014

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
ITALFARMACO	A.O.U. "G. Martino", Messina, Italy	2013	2-Part Study to Assess the Safety and Tolerability, pk, Effects on Histology and Some Clinical Parameters of Givinostat in Ambulant Children With DMD (DSC/11/2357/43)	Collaborator	3.230.000,00	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCCT01761292?term=DSC%2F11%2F2357%2F43&draw=2&rank=1

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Tessitore	Last name at birth:
First Name: Agostino	Gender: M
Title: Neuroradiologist of UO2, involved in angiography and thrombectomy	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 02/02/1990	Place of Birth: Agrigento
Official H index (Scopus or Web of Science): 5.0	
Scopus Author Id: 57201632968	ORCID ID: 0000-0002-6163-4328
	RESEARCH ID: AGL-5086-2022
Contact address	



Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology
Street: Via Consolare Valeria n.1
Postcode / Cedex: 98100 **Town:** Messina
Phone:+393403191941 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Italy	Specialization / Specializzazione	Radiology	2015	2019
University of Messina, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2008	2014

Personal Statement:

Dr. Tessitore is an Interventional neuroradiologist at Neuroradiology Unit of University Hospital "G. Martino" in Messina. He performed about a thousand endovascular procedures for diagnosis and treatment of ischemic and hemorrhagic stroke and cerebrovascular malformations. He participated, as sub-investigator, in several projects analyzing the safety and effectiveness of some neurovascular devices for the treatment of ischemic stroke. Actually he is a member of neuroradiology equipe in a project for diagnostic-instrumental monitoring for stroke patients with neurological disabilities (PSN 2018). As research collaborator in this project, he will perform the neuroendovascular procedures for the treatment of ischaemic stroke and participate in data collection and processing.

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
S. Elia Hospital	Radiology	Caltanissetta, Italy	Interventional Neuroradiologist	2022	2023
University Hospital - A.O.U. "G. Martino"	Neuroradiology Unit	Messina, Italy	Interventional neuroradiology	2020	2023

Other awards and honors

Best Oral Scientific Production in Interventional Neuroradiology at the 30th National Congress of the Italian Association of Diagnostic and Interventional Neuroradiology (AINR) - 2019

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

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Diamanti

First Name: Susanna

Last name at birth: Diamanti

Gender: F

Title: Neurologist expert in cerebrovascular disorders and in neuroprotection trials, involved in patient selection and follow-up

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: SORA

Nationality: Italiana

Date of birth: 09/03/1991

Official H index (Scopus or Web of Science): 5.0

Scopus Author Id:57207916187

ORCID ID:0000-0002-6201-1536

RESEARCH ID:AAB-8806-2022

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: Via Gian Battista Pergolesi, 33

Postcode / Cedex: 20900

Town: MONZA

Phone:+393488201171

Phone 2:



Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano-Bicocca, Monza	PhD	Neuroscience	2019	2023
University of Milano-Bicocca, Monza	Specialization / Specializzazione	Neurology	2016	2020
University of Milano Statale, Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2009	2015

Personal Statement:

Dr. Susanna Diamanti is a stroke neurologist at San Gerardo Hospital in Monza, with experience in clinical research in cerebrovascular disorders. Her tasks in the project comprehend the selection and enrollment of eligible patients at the IRCCS San Gerardo dei Tintori, and the collection of patients' blood samples required to measure blood levels of specific biomarkers.

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
San Gerardo Hospital - IRCCS San Gerardo dei Tintori	Neurology - Stroke Unit	Monza, Italy	Consultant Neurologist	2022	2023
San Gerardo Hospital	COVID-19 Unit	Monza, Italy	Clinical Specialist	2022	2022
San Gerardo Hospital	Stroke Unit	Monza, Italy	Consultant Neurologist	2021	2022
San Gerardo Hospital	COVID-19 Unit	Monza, Italy	Clinical Specialist	2020	2021



Other awards and honors

March-June 2019: U.S.A Observership Program for Foreign Physician
 UCLA Comprehensive Stroke Center at Ronald Reagan Hospital - University of California, Los Angeles

2019: U.S.A. Certification by Educational Commission for Foreign Medical Graduates
 Educational Commission for Foreign Medical Graduates

2015-2019 United States Medical Licensing Examination (USMLE) STEP 1, 2 CK, 2 CS

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

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari.
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Piergallini
First Name: Lorenzo Maria

Last name at birth:
Gender: M

Title: Neuroradiologist of UO1, involved in angiography and thrombectomy

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 12/08/1989

Place of Birth: Segrate

Official H index (Scopus or Web of Science): 7.0

Scopus Author Id:57189364689

ORCID ID:0000-0003-0469-1024

RESEARCH ID:DNW-8953-2022

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: Via Pergolesi 33

Postcode / Cedex: 20900

Town: Monza

Phone:+393347323245



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano, Niguarda Hospital, Milano	Specialization / Specializzazione	Residency in Radiology	2015	2018
Humanitas University, School of Medicine, Rozzano, Milano, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2008	2014

Personal Statement:

Dr Lorenzo Piergallini is a Neuroradiologist involved in interventional and diagnostic neuroradiology. His main field of expertise is the endovascular treatment of various disease. He gained a vast experience on ischemic stroke, with more than 200 thrombectomies performed as first operator.

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Hôpital Neurologique Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, France	Interventional Neuroradiology Department	Lyon, France	Assistant Spécialiste	2000	2000
Ospedale San Gerardo - Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy	Neuroradiology	Ospedale San Gerardo, Via Pergolesi, 33, Monza	Staff Neuroradiologist expert in endovascular treatments	2000	2023

Other awards and honors

Faculty member and speaker. SLICE Live Stroke Course 2018. Taught angiographic neuro-anatomy to neurologists and anesthesiologists attending the Angiographic Neuro-anatomy Workshop. (October 2018)

Resident in Neuroradiology, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France (interventional neuroradiology), director Prof. V. Costalat. (March 2018 - January 2019)

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

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

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

Last Name: VICARI
First Name: DAVIDE

Last name at birth:
Gender: M

Title: Neuroradiologist to hire to perform angiography and thrombectomy

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 25/02/1991

Place of Birth: Treviglio

Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0

Scopus Author Id:-

ORCID ID:-

RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: Piazza Pugliatti, 1

Postcode / Cedex: 98122

Town: Messina

Phone:+393401986692

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Italy	Specialization / Specializzazione	Radiology	2019	2023
University of Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2011	2018

Personal Statement:

Dr. Vicari is a radiology resident at the University of Messina, with particular experience in Interventional neuroradiology. As research collaborator, he will take part in neuroendovascular procedures for the treatment of ischaemic stroke and participate in data collection and processing.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University Hospital "G. Martino" - University of Messina	Neuroradiology	Messina, Italy	Radiology Resident	2019	2023

Other awards 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Grant

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

Copia non utilizzabile per fini

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

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

Last Name: GIAMMELLO

First Name: FABRIZIO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Neurologist to hire, involved in patient recruitment and follow-up

Country of residence: ITALY

Nationality: Italian

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 28/04/1987

Place of Birth: Catania

Official H index (Scopus or Web of Science): 3.0

Scopus Author Id:57214240444

ORCID ID:0000-0002-2828-1305

RESEARCH ID:AAT-3759-2021

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology and Neuroradiology

Street: via Consolare Valeria 1

Postcode / Cedex: 98124

Town: Messina

Phone:+393289250706



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Italy	PhD	Translational Molecular Medicine and Surgery	2020	2023
University of Messina, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	2016	2020
Italian Ministry of Health	Specialization / Specializzazione	General Medicine	2012	2015
University of Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2005	2011

Personal Statement:

Dr. Giammello is a Neurologist working at the Stroke Unit Department of the University Hospital of Messina from 2016, as a resident at first. He has been attending the PhD Course in Translational Molecular Medicine and Surgery from 2020 until now. The aim of his PhD project is to assess the use of advanced imaging for selecting acute ischemic stroke patients, using different hyperacute stroke imaging protocols, and to better characterize the reliability of different methods in predicting follow-up. As research collaborator, he will take part in the project in acute treatment and management of ischaemic stroke and participate in data collection and processing.

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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Provincial Health Services Authority (PHSA) of Catania	Emergency medical service	Catania, Italy	Substitute doctor in Territorial Hospital Unit	2016	2016
Private Health Clinic San Camillo	Neurology	Messina, Italy	Free-lance Consultant Neurologist	2021	2023
Provincial Health Services Authority (PHSA) of Catania	Emergency medical service	Catania, Italy	On-call physician	2012	2016

Other awards and honors

Winner of the European Academy of Neurology Clinical Fellowship 2023 at University Hospital Inselspital, Stroke Center, Department of Neurology, Bern (CH)

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

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Piergallini Lorenzo Maria	Middle meningeal artery embolization for chronic subdural hematomas. A systematic review of the literature focused on indications, technical aspects, and future possible perspectives	Review	NOT_FO UND	13	2022	10.25259/SNI_911_2021	NOT_FOUND	7	O
Piergallini Lorenzo Maria	Virtual simulation with Sim&Size software for Pipeline Flex Embolization: Evaluation of the technical and clinical impact	Article	968-973	12	2020	10.1136/neurintsurg-2020-015813	32111727	11	F
Piergallini Lorenzo Maria	Flat-panel CT versus 128-slice CT in temporal bone imaging: Assessment of image quality and radiation dose	Article	108-113	106	2018	10.1016/j.ejrad.2018.07.013	30150031	16	F
Piergallini Lorenzo Maria	Comparison of pipeline embolization device sizing based on conventional 2D measurements and virtual simulation using the Sim&Size software: An agreement study	Article	524-530	40	2019	10.3174/ajnr.A5973	30733254	19	O
Piergallini Lorenzo Maria	Contrast agents in diagnostic imaging: Present and future	Review	65-75	110	2016	10.1016/j.phrs.2016.04.023	27168225	66	O
Tessitore Agostino	Comparison between second generation HydroSoft coils and bare platinum coils for the treatment of large intracranial aneurysms	Article	NOT_FO UND	NOT_FO UND	2022	10.1177/15910199221088711	35317639	0	F
Tessitore Agostino	MRI patient selection for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: correlation between pretreatment diffusion weighted imaging and outcome scores	Article	609-617	123	2018	10.1007/s11547-018-0887-2	29663187	5	O
Tessitore Agostino	Variants of the circle of Willis in ischemic stroke patients	Article	3799-3807	268	2021	10.1007/s00415-021-10454-4	33786665	8	O
Tessitore Agostino	High bone marrow fat in patients with Cushing's syndrome and vertebral fractures	Article	172-179	67	2020	10.1007/s12020-019-02034-4	31376100	14	O



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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Tessitore Agostino	The low-profile Neuroform Atlas stent in the treatment of wide-necked intracranial aneurysms: immediate and midterm results: An Italian multicenter registry	Article	421-427	47	2020	10.1016/j.neurod.2019.03.005	30951769	25	O
CASELLA CARMELA	Acute Stroke Treatment in Patients with Basilar Artery Occlusion: A Single-Center Observational Study	Article	90-97	9	2019	10.1159/000502084	31466054	4	O
CASELLA CARMELA	Neurovascular complications of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): From pathophysiology to recent treatment options	Article	109-116	8	2014	10.2174/1872214808666140606142820	24902709	10	O
CASELLA CARMELA	Breakthroughs in the spasticity management: Are non-pharmacological treatments the future?	Review	16-27	39	2017	10.1016/j.jocn.2017.02.044	28262404	54	O
CASELLA CARMELA	Cognitive rehabilitation in patients with traumatic brain injury: A narrative review on the emerging use of virtual reality	Review	1-4	61	2019	10.1016/j.jocn.2018.12.020	30616874	63	O
CASELLA CARMELA	The Growing Use of Virtual Reality in Cognitive Rehabilitation: Fact, Fake or Vision? A Scoping Review	Review	457-463	111	2019	10.1016/j.jnma.2019.01.003	30739728	73	O
GIAMMELLO FABRIZIO	Fibrinogen Depletion Coagulopathy Predicts Major Bleeding After Thrombolysis for Ischemic Stroke: A Multicenter Study	Article	3671-3678	53	2022	10.1161/STROKEAHA.122.039652	36039754	2	O
GIAMMELLO FABRIZIO	Stroke network performance during the first COVID-19 pandemic stage: A meta-analysis based on stroke network models	Review	771-783	16	2021	10.1177/17474930211041202	34427480	12	O
GIAMMELLO FABRIZIO	Isolated Insular Stroke: Clinical Presentation	Article	10-18	49	2020	10.1159/000504777	32023607	5	F
GIAMMELLO FABRIZIO	Predictive value of Tmax perfusion maps on final core in acute ischemic stroke: an observational single-center study	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1007/s11547-022-01467-8	NOT_FOUND	1	F
GIAMMELLO FABRIZIO	Characteristics and Outcomes of Patients with Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia	Article	1314-1323	78	2021	10.1001/jamaneurol.2021.3619	34581763	49	O



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-MCNT2-2023-12378193 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** FERRARESE CARLO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Naro Antonino	Breaking the ice to improve motor outcomes in patients with chronic stroke: a retrospective clinical study on neuromodulation plus robotics	Article	2785-2793	42	2021	10.1007/s10072-020-04875-8	33159273	7	F
Naro Antonino	Does hand robotic rehabilitation improve motor function by rebalancing interhemispheric connectivity after chronic stroke? Encouraging data from a randomised-clinical-trial	Article	767-780	130	2019	10.1016/j.clinph.2019.02.013	30904771	36	L
Naro Antonino	Robotic gait rehabilitation and substitution devices in neurological disorders: where are we now?	Review	503-514	37	2016	10.1007/s10072-016-2474-4	26781943	96	O
Naro Antonino	The role of virtual reality in improving motor performance as revealed by EEG: a randomized clinical trial	Article	NOT_FOUND	14	2017	10.1186/s12984-017-0268-4	28592282	107	O
Naro Antonino	Virtual reality and cognitive rehabilitation in people with stroke: An overview	Review	101-105	51	2019	10.1097/JNN.00000000000000423	30649091	69	O
Diamanti Susanna	Head down tilt 15° to preserve salvageable brain tissue in acute ischemic stroke: A pre-clinical pooled analysis, with focus on cerebral hemodynamics	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1111/ejn.15852	36300727	0	F
Diamanti Susanna	Impact of SARS-CoV-2 on reperfusion therapies for acute ischemic stroke in Lombardy, Italy: the STROKOVID network	Article	3561-3568	268	2021	10.1007/s00415-021-10497-7	33683456	4	O
Diamanti Susanna	Multi-Center Randomized Phase II Clinical Trial on Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke Within 9 Hours of Onset in Patients Ineligible to Recanalization Therapies (TRICS-9): Study Design and Protocol	Article	NOT_FOUND	12	2021	10.3389/fneur.2021.724050	NOT_FOUND	2	F
Diamanti Susanna	SARS-CoV-2 infection and acute ischemic stroke in Lombardy, Italy	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2021	10.1007/s00415-021-10620-8	NOT_FOUND	3	O
Diamanti Susanna	Safety and Outcome of Revascularization Treatment in Patients With Acute Ischemic Stroke and COVID-19	Article	E739-E750	100	2023	10.1212/WNL.000000000000201537	36351814	2	O



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-MCNT2-2023-12378193 Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Toscano Antonio	Ischemic stroke due to hypoperfusion in a patient with a previously unrecognized Danon disease	Article	890-894	26	2016	10.1016/j.nmd.2016.09.025	27816333	6	L
Toscano Antonio	Intracranial arterial abnormalities in patients with late onset Pompe disease (LOPD)	Article	391-398	39	2016	10.1007/s10545-015-9913-x	26830551	20	L
Toscano Antonio	Statins Neuromuscular Adverse Effects	Article	NOT_FOUNDED	23	2022	10.3390/ijms23158364	35955495	7	L
Toscano Antonio	The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender?	Article	504-510	261	2014	10.1007/s00415-013-7225-3	24375076	98	O
Toscano Antonio	Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis	Article	621-630	264	2017	10.1007/s00415-016-8219-8	27372449	135	L
BERETTA SIMONE	Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection	Article	NOT_FOUNDED	7	2020	10.1212/NXI.00000000000000741	32350026	245	O
BERETTA SIMONE	The THRombolysis and STatins (THRaST) study	Article	655-661	80	2013	10.1212/WNL.0b013e318281cc83	23345634	54	O
BERETTA SIMONE	Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection	Article	78-83	47	2014	10.1038/ng.3154	25420145	159	O
BERETTA SIMONE	Cerebral collateral flow defines topography and evolution of molecular penumbra in experimental ischemic stroke	Article	305-313	74	2015	10.1016/j.nbd.2014.11.019	25484287	13	F
BERETTA SIMONE	Cerebral collateral therapeutics in acute ischemic stroke: A randomized preclinical trial of four modulation strategies	Article	3344-3354	37	2017	10.1177/0271678X16688705	28112023	21	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



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-MCNT2-2023-12378193 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** FERRARESE CARLO

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
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	Yes
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	No
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	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.

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO



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"/>
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 contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	<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

Mechanical thrombectomy is highly effective in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. However, the benefit of recanalization is dependent on the ischemic penumbra, i.e. the salvageable ischemic brain tissue whose evolution to irreversible infarction depends on cerebral collateral flow. Head down tilt 15° (HDT15) is a positional therapy consisting in tilting the patient with the head 15 degrees below the rest of the body. Experimental studies from our group showed that HDT15 increased cerebral collateral blood flow and improved clinical outcome in preclinical stroke models followed by

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

reperfusion. The DOWN-SUITE-It trial will be the first multicenter, randomized, controlled, open-label clinical trial with blinded outcome assessment comparing collateral status and clinical outcome in patients with acute ischemic stroke treated with in-hospital application of HDT15 versus usual positioning before mechanical thrombectomy.

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

Mechanical thrombectomy is highly effective and has become the standard of care for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion (Powers et al., 2019). However, the benefit of recanalization is conditioned by the timing of ischemic penumbra evolution, from salvageable tissue to irreversible infarction, which is dependent on cerebral collateral flow (Vagal et al., 2018).

The ideal therapeutic strategy to improve collateral flow should not be only effective, but also easy to apply, rapidly active and safe.

Experimental studies from UO1 showed that head down tilt 15° (HDT15), a positional therapy consisting in tilting the rodent with the head 15 degrees below the rest of the body, increased cerebral blood flow and improved outcome in preclinical rat stroke models followed by reperfusion (Beretta et al., 2017; perfusion MRI data, unpublished, see figure). There is no consensus in current clinical practice regarding the most appropriate head position for acute ischemic stroke patients (Anderson et al., 2017). The sitting position at +30° is the most common (Munoz Venturelli et al., 2015). Recent clinical studies showed feasibility and safety of HDT positioning in acute ischemic stroke patients not treated with mechanical thrombectomy, suggesting neurological improvement compared to the standard position (Gauthier et al., 2018; Chen et al, 2023).

Description and distribution of activities of each operating unit

The DOWN-SUITE-It study will be performed in two academic hospitals in Italy:

- Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori Monza (UO1)
- Azienda Ospedaliera Universitaria Gaetano Marino, Messina (UO2)

Both Units are Hub for Stroke, with Stroke Units receiving patients from a large territory. Neurologists and Neuroradiologists of both centers included in the project as staff researcher have long year experience of stroke diagnosis, treatment and thrombectomy procedures (more than 200/year) and are on call 24/7. Moreover, young neurologists and neuroradiologists are included as researchers to hire.

A laboratory of Neurobiology and an Experimental Stroke Laboratory are also part of UO1 (where all preclinical studies for this project were performed) and are in charge of biological studies to investigate the treatment effects on penumbra biomarkers. The neurology and neuroradiology of both units included in the project as staff researchers will cooperate to select, treat and follow-up patients.

Moreover, research grants will be activated for young Neurologists and Neuroradiologists dedicated to the study, directly involved in patient selection, randomization, treatment, follow-up and blinded evaluations. Research grants will be also activated for young researchers as Study Manager/Data Manager and as researcher in charge of biological studies.

The DOWN-SUITE-It study will be conducted in a period of 2 years, with the following working packages (WP):.

WP1 months 1-6

- Clinical Research Office (CRO) hiring (UO1)
- addressing the motivational, ethical, technical and operative needs of the study (UO1)
- development of the electronic clinical research form (eCRF) dedicated to the study (UO1)
- Ethics Committee approval (both Units)
- web-based and on-site training (both units)

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

WP2 months 6-21

- Patient recruitment and follow-up (both Units)
- Data quality monitoring (UO1)
- Safety data monitoring (UO1)
- Blinded outcome assessment (both Units)

WP3 months 21-24

- Data cleaning and extraction (UO1)
- Statistical analysis and report (UO1)
- Deliverables: publications (conferences, scientific journals)
- Deliverables: science outreach programme
- Deliverables: promotion of large clinical studies (DOWN-SPOKE trial and DOWN-FAST trial; see below)

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

OBJECTIVE OF THE DOWN-SUITE-It trial

To assess whether in-hospital application of head down tilt 15° (HDT15) is effective for improving cerebral collateral flow in patients with acute ischemic stroke due to the occlusion of the proximal segment (M1) of the middle cerebral artery (MCA) treated with endovascular mechanical thrombectomy.

STUDY DESIGN

This is a multi-center, randomized controlled, open label, proof-of-concept phase 2 clinical trial with blinded outcome assessment, comparing collateral status in patients with acute ischemic stroke due to MCA occlusion (M1 segment) treated with in-hospital application of HDT15 (-15°) positioning versus usual positioning (+30°/0°) before mechanical thrombectomy. The primary null hypothesis is that there is no or negligible difference in cerebral collateral blood flow between HDT15 and usual positioning.

STUDY POPULATION

All patients with acute ischemic stroke due to left or right MCA occlusion (M1 segment) will be screened for enrollment at two Italian university hospitals (Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori Monza; Azienda Ospedaliera Universitaria Gaetano Martino) provided with comprehensive high-volume stroke centers.

After the end of the statistical analysis of the DOWN-SUITE-It study, a meta-analysis will be carried out with a French partner (Prof. Tae-Hee Cho, Hospices Civils de Lyon), who applied for funding for a similar study (DOWN-SUITE-Fr, PHRC 2022 call in France, the result of which is pending).

INTERVENTION

Randomization

Participants will be randomly assigned to either HDT15 position group (-15°; experimental arm) or usual positioning (+30°/0°; control arm) with a 1:1 allocation as per a computer-generated block randomization schedule. A randomization list, stratified by center, will be produced using a pseudo-random number generator.

Experimental arm

HDT15 will be applied immediately after cerebral vascular diagnostic imaging, in the emergency room, and maintained during cerebral digital subtraction angiography and endovascular mechanical thrombectomy. In the emergency room,

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

patients will be lying on the stretcher and fastened with safe belts, will have the stretcher tilted to the Trendelenburg position, to lower patient's head 15 degrees below the rest of the body. Safe belts will guarantee secure transfer and prevent patient sliding along the stretcher. Patients will be transferred on the angiographic table, which will be tilted using the tilting function of the angiographer, such that they will keep HDT15 positioning during the procedure. HDT15 application will exploit timing and procedure steps required by the endovascular treatment, such that no delay to mechanical thrombectomy will be determined by the experimental intervention.

Control arm

Patients randomized in the control arm will be maintained in the usual positioning during the emergency room phase (+30°) and on the angiographic table (0°).

SAMPLE SIZE

Considering previous data on distribution of acute stroke patients across the ASITN/SIR collateral scale (Liebeskind et al., 2014), a sample size of 118 patients (59 patients per group) should yield 80% power to detect a between group difference of 25% (60% in treatment versus 35% in control arm) in the primary outcome, which is considered of substantial clinical significance, with an alpha=0.05.

Specific aim 2

Inclusion criteria

- Acute ischemic stroke due to left or right MCA occlusion (M1 segment)
- Candidates for endovascular mechanical thrombectomy (either preceded or not by intravenous thrombolysis)
- Age over 18
- Informed consent given from patient or legally responsible person

Exclusion criteria

- Impaired consciousness with Glasgow Coma Scale (GCS) lower than 10 - Episodes of nausea or vomiting upon stroke onset
- History of glaucoma
- History of intracranial hypertension of any etiology

Definition of stroke onset

Timing of stroke management will be recorded. Strokes with unknown time of onset will also be considered for enrollment, as far as they will be candidate for mechanical thrombectomy.

Assessment of baseline collateral status on first cerebral vascular diagnostic imaging (in the emergency room)

Collateral status at baseline will be dichotomized in „moderate-to-good collaterals“, defined as the filling of 50% or more of the MCA pial arterial circulation on CT/MRI angiography, versus „poor collaterals“, defined as the filling of less than 50% of the MCA pial arterial circulation on CT/MRI angiography (Goyal et al., 2015). Interpretation of the imaging will be performed by experienced interventional neuroradiologists. Collateral status at baseline neuroimaging will be used as a covariate in the primary outcome analysis.

Assessment of collateral status after experimental treatment on cerebral angiography (in the angio-suite)

The first diagnostic angiographic series by contrast injection via the catheter placed in the internal carotid artery, which is routinely performed as the first intraprocedural step, will be used to assess collateral status before thrombus aspiration or retrieval. Two experienced independent interventional neuroradiologists, blinded to treatment groups, will review the angiographic series to estimate collateral status using the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology (ASITN/SIR) collateral scale (Higashida et al., 2003) graded as:

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

- grade 0: no collaterals visible to the ischemic site
- grade 1: slow collaterals to the periphery of the ischemic site with persistence of some of the defect
- grade 2: rapid collaterals to the periphery of ischemic site with persistence of some of the defect and to only a portion of the ischemic territory
- grade 3: collaterals with slow but complete angiographic blood flow of the ischemic bed by the late venous phase
- grade 4: complete and rapid collateral blood flow to the vascular bed in the entire ischemic territory by retrograde perfusion

Data collection

1. Demographics (age, gender, ethnicity)
2. Cerebrovascular risk factors deemed relevant to collateral circulation status (history of ischemic/hemorrhagic stroke, smoking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, atrial fibrillation, heart failure, valvular heart disease, peripheral vascular disease, congenital or acquired thrombophilia, congenital connective tissue diseases)
3. National Institute of Health (NIH) stroke scale score at presentation and at 72 hours
4. Collateral status at baseline cerebral vascular imaging
5. Intravenous thrombolysis administered
6. Type of thrombectomy device and extent of recanalization (TICI score)
7. Timing for stroke management (onset-to-first-vascular-imaging, onset-to-needle, onset-to-groin, onset-to-recanalization)
8. Timing for HDT15 (onset-to-tilting; HDT15 duration) and completion rate of HDT15
9. Collateral status assessed by ASITN/SIR Collateral Scale during the first diagnostic series, prior to mechanical thrombectomy
10. Symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH) per SITS MOST definition within 36 hours
11. Pneumonia within 72 hours
12. Neurological disability at 3 months, assessed by the modified Rankin scale (mRS)

Specific aim 3



OUTCOME ASSESSMENT AND ANALYSIS OF THE RESULTS

PRIMARY OUTCOME

The primary outcome will be the proportion of optimal collateral status (i.e. grade 3 or 4 on the ASITN/SIR collateral scale) prior to thrombectomy (angiographic efficacy) in the two treatment arms.

SECONDARY OUTCOMES

- early neurological improvement, defined as the percent change in the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) at 72 hours in each arm (clinical efficacy 1)
- neurological outcome at 3 months, assessed with the ordinal shift analysis of the mRS (clinical efficacy 2)
- proportion of patients randomized to the treatment arm that are able to maintain HDT15 position (feasibility 1)
- onset-to-groin time (time to mechanical thrombectomy) (feasibility 2)
- increase of more than 4 points on the NIH stroke scale within 24 hours of the experimental intervention (safety 1)
- SICH according to the SITS MOST definition within the 36 hours (safety 2)
- proportion of patients with pneumonia with the first 72 hours (safety 3)
- plasma levels of cortisol, copeptin, NT-proBNP, IL-6, MMP-9, D-dimer, DPP4 will be measured within 24 hours of stroke onset; these blood-based biomarkers of systemic inflammation, neuro-humoral stress response, blood-brain barrier integrity

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

and evolution of ischemic penumbra will be correlated with angiographic and clinical outcome measures, according to the treatment arm (exploratory biomarkers 1)

BLINDING

Blinded and centralized outcome assessment will be performed for angiographic ASITN/SIR collateral grading scale, baseline collateral status at first cerebral vascular imaging, SICH detection and mRS.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics for the main demographic and clinical variables will be provided. Data will be summarized using frequencies and percentages (categorical variables), using means with standard deviation or median with percentiles (continuous variables) as needed. Comparisons will be performed using Chi-squared test (categorical variables) and t-test (or Wilcoxon-Mann-Whitney test in case of gross deviations from normality) (continuous variables). Inter-observer agreement for ASITN/SIR collateral scale will be assessed using weighted Cohen's kappa.

A mixed logistic regression model will be used to assess the effect of the treatment on the primary outcome (angiographic efficacy) correcting for centers, collaterals status at baseline neuroimaging and intravenous thrombolysis treatment. A mixed ordered logistic regression will be used to check the results in clinical efficacy. Proportion of treated adherent patients (feasibility 1) will be estimated and supplemented by a 95% confidence interval. Differences in time to mechanical thrombectomy (feasibility 2) will be estimated by means of a Cox model. Safety data will be tabulated. A Chi-squared analysis will be performed for all safety outcomes. Cut-off for statistical significance will be set at P=0.05, two tailed.

Experimental design aim 1

A full coordination will be implemented between the DOWN-SUITE-It trial and the parallel trial DOWN-SUITE-Fr, coordinated by Prof. Tae-Hee Cho (Lyon). The DOWN-SUITE-Fr trial is currently securing its own funding in France.



STEERING COMMITTEE

The Steering Committee is responsible for all management decisions needed to keep the project focused on its objectives. The Steering Committee will be composed of:

Prof. Carlo Ferrarese Principal Investigator Department of Neurology, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
 Dr. Simone Beretta Co-Principal Investigator Department of Neurology, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
 Prof. Toscano Antonio Department of Neurology, Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino
 Dr. Sergio Vinci Department of Neuroradiology, Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino
 Dr. Paolo Remida Department of Neuroradiology, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
 Prof. Enrico Fainardi Department of Neuroradiology, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
 Prof. Tae-Hee Cho Department of Vascular Neurology, Pierre Wertheimer hospital, Hospices Civils de Lyon
 Dr. Fabien Chaveau Centre de Recherche en Neurosciences, University of Lyon
 Prof. Danilo Toni Department of Human Neuroscience, University of Rome La Sapienza
 Dr. Davide Carone Acute Vascular Imaging Center (AVIC), Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford

ETHICS

The DOWN-SUITE will be a multi-center clinical trial and will be conducted in compliance with the dictates of the Helsinki declaration and in accordance with the rules of good clinical practice (Ministerial Decree of 15/07/1997 and subsequent amendments), as well as with the applicable regulatory provisions. The detailed study protocol, a fac-simile of the case report form, informed consent for study participation and personal data processing, and other study documents will be reviewed by the Ethical Committees specific for each participating centres. Study will not begin until a written approval is received in each centre. After approval, Ethics Committees will be notified of study start, first patient enrollment and study

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

completion (including a final report). Ethics Committees will be notified every year of the study progression with specific reports.

The Attending Neurologist on shift upon patient's arrival to the Emergency Room will obtain informed consent from eligible patients or legally responsible person. The Attending Neurologist will explain the patient the study rational and eligibility criteria (i.e. through verification of meeting all inclusion criteria and none of the exclusion criteria) and will inform about risks and potential benefits of the therapy. Each patient or legally responsible person who agrees to participate in the investigation will be asked to sign a written informed consent containing information about the experimental intervention, its risks and potential benefits and the procedures for the trial.

The criterion for premature study exit for a patient is the withdrawal of consent.

Due to the AIS emergency situation and if the patient isn't able to consent, the consent can be given by the patient's next of kin or according to the emergency consent procedure. The full informed written consent will be obtained from the patient as early as possible according to her/his condition. If the subject (or the subject's next of kin in case of emergency consent procedure) decide to discontinue the trial and does not sign the consent, she/he will be withdrawn from the study. The patient's data will be kept in the database unless the patient or the patients next of kin requests otherwise. To ensure the safety evaluation of the study strategy, a follow-up until hospital discharge will be performed for early withdrawn subjects as part of the DOWN-SUITE-It trial. Early withdrawal will not affect standard of medical care. Patients with premature exit from the study will not be replaced.

Experimental design aim 2

BASELINE VISIT (DAY 0)

Clinical study visit at admission will consists of a clinical (including weight, height, blood pressure, heart rate and temperature) and neurological examination (NIHSS and pre-stroke mRS score), an assessment of serious adverse events, a 12-lead electrocardiogram and routine blood chemistry tests (including complete blood count, sodium, potassium, glycemia, Hba1c, total bilirubin, alkaline phosphatase, alanine et aspartate transaminase, gamma-glutamyl transferase, serum creatinine, troponin and C-reactive protein). The demographic data and the medical history will be recorded in the medical file.

The admission brain CT and CT angiography and digital subtraction angiography (during mechanical thrombectomy procedure) will be retrieved, anonymized and transferred via a dedicated secure platform, and stored on the secure PACS-research server (central imaging core lab) for for the blinded evaluation of imaging endpoints. Image data management will be carried out by the coordination centre. The imaging protocol will be defined before the beginning of the study by the central imaging core lab in order to standardize the assessment of imaging endpoints.

FOLLOW-UP VISITS (DAY 1 TO DAY 90)



Visit Day 1

Clinical study visit at 24 hours (+/- 6 hours), performed by a neurologist, will consists of a clinical and neurological examination (NIHSS score), an assessment of serious adverse events, and routine blood chemistry tests (including complete blood count, sodium, potassium, glycemia, total bilirubin, alkaline phosphatase, alanine et aspartate transaminase, gamma-glutamyl transferase, serum creatinine and C-reactive protein and lipid profile).

A brain CT, part of the routine follow-up of acute ischemic stroke patients, will be performed to control the evolution of stroke and detect early complications (such as SICH). The CT images will be retrieved, anonymized and transferred via a dedicated secure platform and stored on the central imaging core lab for the blinded evaluation of imaging endpoints. For the exploratory biomarkers, additional 2 x 4 mL EDTA tubes will be taken at the same time as the routine blood sampling.

Visit Day 3

Sent date: 10/07/2023 12.44

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

Clinical study visit at 72 hours (+/- 12 hours), performed by a neurologist, will consist of a clinical and neurological examination (NIHSS score) and an assessment of serious adverse events. In case brain imaging will be performed as part of the routine follow-up of acute ischemic stroke patients, images will be retrieved, anonymized and transferred to the central imaging core lab.

Visit Day 7

Clinical study visit at 7 days (+/- 1 day), performed by a neurologist, will consist of a clinical and neurological examination (NIHSS score), routine blood chemistry tests and an assessment of serious adverse events. In case brain imaging will be performed as part of the routine follow-up of acute ischemic stroke patients, images will be retrieved, anonymized and transferred to the central imaging core lab.

Visit at hospital discharge

Clinical study visit at hospital discharge, performed by a neurologist, will consist of a clinical and neurological examination (NIHSS score), an adjudication of the stroke vascular territory and the cause of stroke (TOAST classification) and an assessment of serious adverse events. In case additional brain imaging will be performed between day 7 and discharge, as part of the routine follow-up of acute ischemic stroke patients, images will be retrieved, anonymized and transferred to the central imaging core lab.

Visit Day 90

This will be the last visit of this trial. Remote study visit (by phone call or web call), performed by a neurologist at 90 days (+/- 7 days) will consist of an assessment of neurological disability (mRS scale) and an assessment of serious adverse events.

Experimental design aim 3

CENTRAL IMAGING CORE LAB

The Central Imaging Core Lab will review all imaging data (admission neuroimaging, digital subtraction angiography, follow-up neuroimaging) and assess all imaging outcomes, including the primary outcome. The Core Lab will provide reference judgments in a blinded and standardized way for all imaging related endpoints. This process allows a harmonization of all imaging outcome assessment, which significantly increases the reliability of the results of a study. The establishment of such a board is particularly useful in multicenter studies where medical practice may differ from centre to centre. The modalities of operation of this blinded central imaging core lab will be described in a charter at the beginning of research. Only the assessed imaging outcomes will be used for statistical analyses. The Central Imaging Core Lab will be headed by Dott. Lorenzo Piergallini and will include both neuroradiologists and vascular neurologists.

The primary endpoint is the achievement of a good collateral status, defined as grade 3 or 4 on the ASITN/SIR scale (Higashida et al., 2003). The acquisition parameters of the angiography runs for assessing the primary endpoint will be specified and homogenized across all recruiting centers (anterior and lateral field of view, frame rate, inclusion of arterial and late venous phases).

Two experts will independently grade all patients, blind to the treatment group, thus allowing for the evaluation of interrater reproducibility. All discrepant cases will be resolved by an independent third expert, also blind to treatment allocation. The secondary endpoint of SICH (safety) will be evaluated following the same approach.

EXPLORATORY BIOMARKERS

A panel of seven biomarkers will be tested 24 hours after stroke onset. A sample of peripheral venous blood will be obtained from each patient and collected in 2 x 4ml EDTA - containing tube. Plasma will be separated from blood samples and stored at -80°C. All biomarkers will be analyzed on plasma.

Levels of Pro-BNP will be measured by a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) (Architect NT-proBNP assay; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Copeptin levels will be assessed by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Human Copeptin ELISA Kit; Lifespan Biosciences, Washington, USA).

IL-6 will be measured using a non-competitive sandwich chemiluminescent immunoassay (Eleclys® IL-6 - Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Active and pro-Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) will be quantified by a solid phase sandwich ELISA (Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit; R&D System, Minneapolis, USA).

D-dimer levels will be measured using a qualitative membrane-based immunoassay (D-dimer Rapid Test Cassette; Biozek Medical, Apeldoorn, Netherlands).

Quantitative detection of Human Cortisol will be obtained by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Human Cortisol ELISA Kit; Lifespan Biosciences, Washington, USA).

The concentration of Soluble Dipeptidyl Peptidase-4 (sDPP4) will be measured with a commercially available solid phase sandwich ELISA Kit (Human DPPIV/CD26 DuoSet ELISA; R&D System, Minneapolis, USA)

Blood and plasma samples will be shipped to the Coordinating Unit for centralized analysis.

Picture to support preliminary data

PNRR-DOWN-SUITE-It-figure.jpg

Hypothesis and significance

The primary aim of increasing cerebral collateral flow in acute ischemic stroke is to preserve potentially salvageable penumbral tissue and expand the time window for recanalization therapies. Previous experimental studies in rodents indicate that the head down tilt 15° (HDT15) position, applied after arterial occlusion, increases cerebral collateral flow and reduces infarct size and neurological disability, if reperfusion is achieved. HDT15 is simple, low cost, feasible and represents the ideal "collateral therapeutic" to be applied as an emergency treatment in patients with acute ischemic stroke, prior to recanalization therapies.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

DATA COLLECTED

The health personal data collected are: demographic data and medical history; intervention and medications data; clinical and neurological data (including scores); imaging and biological data; adverse events data.

These data will be collected from the medical record, hospitalization report and examination results (biological and imaging reports). Data collected from patients who left the study prematurely and accept their conservation will be analyzed according to the study objectives.

SOURCE DOCUMENTS

Source documents are defined as any original document or object that can be used to prove the existence or accuracy of a data or fact recorded during the clinical study. In the case of a hospital medical record, they will be kept for the duration of the patient's operational management, and then archived for 20 years from the date of the patient's last stay or last outpatient consultation in the institution.

DATA PRIVACY

In accordance with the provisions concerning the confidentiality of data to which the persons responsible for quality control of research involving human subjects have access, in accordance with the provisions concerning the confidentiality of information relating in particular to the tests, the persons who take part in them and the results obtained, the persons with direct access to the data will take all the necessary precautions to ensure the confidentiality of the information relating to the tests, the persons who take part in them, and in particular their identity, as well as the results obtained. These persons, as well as the investigators themselves, are subject to professional secrecy. During or at the end of research involving human

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

subjects, the data collected on the subjects and transmitted to the sponsor by the investigators (or any other specialized personnel) will be coded. Under no circumstances should the names of the persons concerned or their addresses appear in clear text.

ACCESS TO DATA

Investigators will make available to the persons responsible for monitoring, quality control or auditing of research, the documents and individual data strictly necessary for this control.

QUALITY CONTROL AND STUDY MONITORING

A Clinical Research Associate will ensure that the study is carried out correctly, that the data generated are collected in writing, documented, recorded and reported, in compliance with Good Clinical Practice as well as with the legislative and regulatory provisions in force.

CASE REPORT FORMS

The case report will only contain the data necessary for the analyses for publication. The other data relating to the patient and necessary for their follow-up outside the study will be collected in their medical file. The study data will be collected in an electronic case report (eCRF). This eCRF, specific to the study, will be developed by a data manager dedicated to the study, in collaboration with the study investigators. Study subjects will be identified by their unique study inclusion number. A list of research participants' identification will be kept in the investigator's file. The data must be completed, as they are collected, by the authorized persons (investigator and persons appearing on the delegation of tasks) and with their own identifiers. When data is entered, it is automatically checked for consistency. The person in charge of filling in the data must validate and justify any change in value in the eCRF. Entries and modifications are subject to an audit trail.

Statistic plan

SAMPLE SIZE

Considering previous data on distribution of acute stroke patients across the ASITN/SIR collateral scale (Liebeskind et al., 2014), a sample size of 118 patients (59 patients per group) should yield 80% power to detect a between group difference of 25% (60% in treatment versus 35% in control arm) in the primary outcome, which is considered of substantial clinical significance, with an $\alpha=0.05$.

ANALYSIS POPULATION

The intention-to-treat population is defined as all patients included in the study according to the group allocated at randomization, regardless of eligibility criteria and amount of intervention received, whether evaluable or non-evaluable for the endpoints. The description of the population at inclusion will be on an intention-to-treat basis.

The primary and secondary endpoints will be analyzed on an intention-to-treat basis.



The per protocol population is defined as the intention-to-treat population from which patients with major protocol deviations will be excluded. Major deviations will be reviewed in the blind review, during which additional blinded cases may be identified in the intervention group. These will be specified in the statistical analysis plan. Patients will be considered in the actual group. A secondary analysis of the primary endpoint will be performed per-protocol.

The safety population is defined as the population of patients who received the actual intervention. The safety and tolerability criteria will be assessed according to this population.

GENERAL CONSIDERATIONS

The quantitative variables will be described by the following parameters: number of patients, number of missing values, mean, standard deviation (SD), median, first and third quartiles (Q1 and Q3), minimum and maximum. Categories could be defined if applicable using a cut-off threshold from literature or quantiles.

The qualitative variables will be described by the following parameters: number of patients, number of missing values,

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

frequency and percentage of each modality (missing values will not be included in the denominator used for frequency computation).

The analyses will be performed using the R and SAS software. They will be performed by the biostatistics unit of BiCRO. After the end of the statistical analysis of the DOWN-SUITE-It study, a meta-analysis could be carried out with the French partner (Dr. Tae-Hee Cho, Hospices Civils de Lyon), who applied for funding for a parallel study (DOWN-SUITE-Fr, Programme Hospitalier de Recherche Clinique [PHRC] call 2023, the result of which is pending).

METHOD OF TAKING MISSING DATA INTO ACCOUNT

Analyses will be performed on data available. There will be no imputation of missing data.

MANAGING CHANGES TO THE ANALYSIS PLAN

A detailed statistical analysis plan will be drawn up before the database is frozen. It will take into account any changes in the protocol or unexpected events during the course of the study that have an impact on the analyses presented above. Planned analyses may be completed in line with the study objectives.

Any subsequent changes to the statistical analysis plan must be justified and will result in a new version of the document. These deviations from the analysis plan will be reported in the final report of the study. All documents will be kept in the study file.

Statistical analysis

PRIMARY ENDPOINT

The analysis of the primary endpoint will be performed by a mixed effects logistic regression model. It will take into account as explanatory variables the group of intervention, as well as the stratification factors (the site as a random effect; the baseline collateral status and intravenous thrombolysis as fixed effects). The effect of the intervention on the occurrence of good collaterals will be assessed by a Wald test and quantified through the adjusted odds ratio with the associated 95% confidence interval.

The agreement between readers will be estimated using the Cohen's kappa or the weighted Cohen's kappa coefficient for the dichotomized ASITN/SIR collateral score (good collaterals: score 3 to 4; poor collaterals: score 0 to 2) and the ASITN/SIR collateral ordinal score, respectively. Coefficients of κ 0.20, 0.21-0.40, 0.41-0.60, 0.61-0.80 and >0.80 indicate poor, fair, moderate, good and excellent agreement, respectively.

SECONDARY ENDPOINTS

Feasibility outcomes:

- The proportion of patients randomized to the intervention group who are able to maintain HDT15 during the entire MT procedure will be calculated with their 95% confidence interval.
- The hospital admission-to-arterial access time (i.e. time to arterial puncture) will be described by median, first and third quartiles (Q1 and Q3) for each group. Differences in time to mechanical thrombectomy will be estimated by means of a Cox model.

Safety outcomes:

- The proportions of patients who had an increase of ≥ 4 points on the NIHSS score within 24 ± 12 hours of the randomization will be calculated with their 95% confidence interval for each group.
- The proportions of patients who had SICH within 24 ± 12 hours will be calculated with their 95% confidence interval for each group.
- The proportions of patients with pneumonia within the first 72 hours after randomization will be calculated with their 95% confidence interval for each group.
- A Chi-squared analysis will be performed for all safety outcomes. Cut-off for statistical significance will be set at $P=0.05$,

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

two tailed.

Efficacy outcomes:

- early neurological improvement, defined as the percent change in the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) at 72 hours compared to baseline (first neurological evaluation in the emergency room), will be calculated with their 95% confidence interval for each group. Comparison between the two study arms will be performed using Chi-squared test.
- functional outcome at 3 months, assessed with the ordinal score on the modified Rankin scale, will be calculated with their 95% confidence interval for each group. Comparison between the two study arms will be assessed as the shift analysis across the ordinal outcomes on the modified Rankin scale.

Exploratory biomarkers:

- plasma levels of cortisol, copeptin, NT-proBNP, IL-6, MMP-9, D-dimer, DPP4, measured within 24 hours of stroke onset, will be calculated as means with standard deviation. Comparison between the two study arms will be assessed by t-test (or Wilcoxon-Mann-Whitney test in case of gross deviations from normality)

Timing of analysis data

Statistical analysis will be performed after the end of patient recruitment and follow-up and following database lock. Database will be locked after review, query resolution and determination that it is ready for analysis. No intermediate analyses are planned.

5.6 Expected outcomes

This study holds the potential of establishing HDT15 as the first evidence-based collateral therapeutic for acute ischemic stroke. No therapeutic intervention is currently available to enhance collaterals in the acute phase of ischemic stroke. Such a collateral-enhancing therapy is necessary to expand the time window and increase the probability of successful reperfusion with intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy, resulting in better clinical outcome. Peer-reviewed scientific publications and communications at scientific conferences will disseminate the results in the scientific community. According to the results of the study, an educational plan will be offered to personnel dedicated to emergency stroke management and care, including stroke physicians, emergency physicians, nurses, paramedics and patient associations in Europe. The results of the DOWN-SUITE study will influence the go/no go decision for further clinical implementation of HDT15 in the DOWN-SPOKE and DOWN-FAST trials, within the DOWN-STROKE scientific network. A science outreach program will be launched by media and social networks to raise awareness regarding acute stroke care in the community.

The ultimate goal of this project will be the implementation of HDT15 as a practice-changing, standard-of-care emergency treatment of hyperacute stroke, easily implementable at a global level, with a revolutionary effect in the stroke care system and a positive impact on stroke outcome, with reduced costs of hospitalization, long-term care and disability. With a positive result, HDT15 could be integrated in the international guidelines of acute ischemic stroke management.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

RISK: Why the DOWN-SUITE-It study will include only patient with MCA occlusion (M1 segment)? This may limit generalizability to other stroke types.

MITIGATION: MCA occlusion (M1 segment) is a common subtype of severe ischemic stroke, with a clear indication to mechanical thrombectomy and usually associated with recruitment of cerebral collaterals. Moreover, ASITN/SIR scale is easier to apply for M1 segment occlusion, compared to other intracranial occlusions. For these reasons, this stroke subtype is the one with greater chances to prove a therapeutic effect of HDT15, compared to other stroke subtype.

RISK: The duration of HDT15 application in the DOWN-SUITE-It study may be too short to detect any difference in

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

outcome. MITIGATION: Our previous experimental data in rats indicate a rapid effect of HDT 15 on cerebral hemodynamics, which is expected to be visible within a 30-60 minutes time frame.

RISK: The two groups in the DOWN-SUITE-It trial may have a different collateral status at baseline, which is known to affect outcome.

MITIGATION: Baseline assessment of collaterals by CT angiography will be performed and recorded and will be included as a covariate in the analysis of the primary outcome.

RISK: Intravenous thrombolysis is allowed in the DOWN-SUITE-It trial and may mask the effect of HDT on early clinical improvement.

MITIGATION: Although the proportion of patients treated with rt-PA is not expected to differ between the two groups, intravenous thrombolysis will be included as a covariate in the analysis of the primary outcome.

RISK: Attracting public interest with the science outreach program may prove hard.

MITIGATION: The positional therapy with HDT15 is easy to understand and ready for immediate application, thus it is expected to attract attention of other researchers, medical and paramedical personnel, patient associations and general public.



5.8 Significance and Innovation

For its simplicity, low cost and feasibility, HDT15 represents a good candidate as a collateral therapeutic to be applied as soon as an acute ischemic stroke is suspected, even a few minutes after arterial occlusion. HDT15 has a high translational potential as a collateral therapeutic, that could be applied by Emergency Services in the hyperacute, pre-hospital phase of acute ischemic stroke, prior to recanalization therapies.

The DOWN-SUITE-It study will explore for the first time the effect of HDT15, applied in the hyperacute phase of ischemic stroke, on cerebral perfusion and clinical outcome. No therapeutic intervention is currently available to enhance collaterals in the acute phase of ischemic stroke. The results of the DOWN-SUITE-It trial will provide robust, high-quality evidence on the efficacy, safety and practicability of HDT15 as collateral therapeutic for acute ischemic stroke and will pave the way to further large clinical trials within the DOWN-STROKE network.

5.9 Bibliography

- Anderson CS et al. Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke. *N Eng J Med* 2017; 376: 2437-2447
- Beretta S et al. Cerebral collateral therapeutics in acute ischemic stroke: A randomized preclinical trial of four modulation strategies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 3344-3354
- Brunner F et al. Impact of collateral circulation on early outcome and risk of hemorrhagic complications after systemic thrombolysis. *Int J Stroke* 2014; 9: 992-998
- Chen HS et al. A randomized trial of Trendelenburg position for acute moderate ischemic stroke. *Nat Commun.* 2023;14(1):2592
- Diamanti S et al. Head down tilt 15° to preserve salvageable brain tissue in acute ischemic stroke: A pre-clinical pooled analysis. *Eur J Neurosci.* 2023;57(12):2149-2159
- Gauthier A et al. Trendelenburg Positioning in Large Vessel Ischaemic Stroke: A Pre-Post Observational Study Using Propensity Score Matching. *Cerebrovasc Dis* 2018; 46: 24-32
- Higashida RT et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke [published correction appears in *Stroke*. *Stroke* 2003;34(8):e109-e137

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

Liebeskind DS et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. Stroke. 2014;45(3):759-764

Lima FO et al. Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography. JAMA Neurol 2014; 71: 151-157

Munoz Venturelli P et al. Head Position in the Early Phase of Acute Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015; 24: 1564-1569

Olavarria VV et al. Flat-head positioning increases cerebral blood flow in anterior circulation acute ischemic stroke. Int J Stroke 2018; 13: 600-611

Powers WJ et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2019;50(12):e344-e418

Vagal A al. Collateral Clock Is More Important Than Time Clock for Tissue Fate. Stroke 2018; 49: 2102-2107

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The DOWN-SUITE-It study will be completed in 24 months.

Deliverables:

- Publications (conferences, scientific journals)
- Science outreach programme
- Design and promotion of large clinical studies (DOWN-SPOKE trial and DOWN-FAST trial)

Payable Milestones:

- Ethics Committee approval
- Patient recruitment 25%
- Patient recruitment 75%
- Statistical analysis and report

Milestones 12 month

Months 0-6

- Clinical Research Office (CRO) hiring for ethics submission, informed consent issues, data protection, study monitoring and data management
- Ethics Committee approval
- Development of the electronic clinical research form (eCRF) dedicated to the study
- Creation of a secure, centralized, web-based neurovascular image repository
- web-based and on-site training to the participating Centers

Months 6-12

- Patient recruitment 25%
- Data quality monitoring over 70% completeness
- Safety data monitoring over 70% completeness
- Follow-up and blinded outcome assessment over 70% completeness

Milestones 24 month

Months 12-18

- Patient recruitment 50%
- Data quality monitoring over 90% completeness
- Safety data monitoring over 90% completeness

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

- Follow-up and blinded outcome assessment over 90% completeness

Months 18-21

- Patient recruitment 75%
- Data quality monitoring over 90% completeness
- Safety data monitoring over 90% completeness
- Follow-up and blinded outcome assessment over 90% completeness

Months 22-24

- Patient recruitment 100%
- Data quality monitoring over 95% completeness
- Safety data monitoring over 95% completeness
- Follow-up and blinded outcome assessment over 90% completeness
- Statistical analysis and report
- Deliverables: publications (conferences, scientific journals)
- Deliverables: science outreach programme
- Deliverables: design and promotion of large clinical studies (DOWN-SPOKE trial and DOWN-FAST trial)

Gantt chart

DOWN-SUITE-It-Gantt-chart.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

Highly trained medical staff, including Vascular Neurologists and Interventional Neuroradiologists are currently employed by the participating institutions (Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Azienda Ospedaliero Universitaria G. Martino, Messina). Young physicians (Neurologists and Neuroradiologists < 35 years old) will be recruited for the project, thanks to the residency schools in Neurology and Radiology operating within the participating institutions.

Biotechnologists, Data Managers and a Statistician will be easily recruited for the project by dedicated contracts, thanks to their partnership with academic institutions (University of Milano Bicocca, University of Messina).

An academic-based contract research office (BiCRO), affiliated to the University of Milano Bicocca and Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, will be involved in the project for ethics, study monitoring, study management and data management.

The Laboratory of Neurobiology of the University of Milano Bicocca, which has a long-standing experience in ex vivo analysis of experimental biomarkers in neurological disorders, will be involved for biochemical assays of biomarkers of systemic inflammation, neuro-humoral stress response, blood-brain barrier integrity and ischemic penumbra.

Subcontract

BiCRO (Bicocca Clinical Research Office) from University of Milano-Bicocca will be selected for its expertise in Ethic Committee submission, CRF preparation, data monitoring and statistic analysis.

Laboratory of Neurobiology of Milano-Bicocca will perform most experimental biochemical assays on samples of recruited patients.

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

The Research Team will include Vascular Neurologists, Interventional Neuroradiologists, Biotechnologists, Data Managers and Biostatisticians. Interdisciplinarity and gender balance will be the cornerstones of our research team.

The DOWN-SUITE-It study will promote direct and long-lasting interactions within the national research system. The

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378193</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO</p>

DOWN-SUITE-It study will be part of the European scientific network DOWN-STROKE, which is coordinated by the Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori - University of Milano Bicocca. In case the DOWN-SUITE-It trial will produce positive results, a go decision will be taken towards the application of the HDT15 therapy to wider stroke patient population, such as patients transferred from spoke hospitals to hub stroke centers to receive endovascular thrombectomy (DOWN-SPOKE trial) and unselected patients with suspected acute ischemic stroke in the pre-hospital setting (DOWN-FAST trial).

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

What is already know about this topic?

The degree of collateral blood flow predicts successful recanalization in patients treated with intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy (Brunner, 2014; Leng, 2016) and is an independent predictor of outcome even in untreated ischemic stroke patients with large vessel occlusion (LVO) (Lima, 2014). However, no therapeutic intervention is currently available to enhance collaterals in the acute phase of ischemic stroke.

Details on what is already know about this topic

There is a lack of consensus in current clinical practice regarding the most appropriate head position for patients affected by acute stroke, albeit the most common one is the sitting position at about +30° (Munoz Venturelli et al., 2015). Clinical studies addressing the issue of head positioning in acute stroke are scarce and produced conflicting results (Olavarria et al., 2018; Anderson et al., 2017). An observational study in the pre-thrombectomy era, conducted on LVO acute stroke patients receiving a 12-hour positional therapy soon after stroke onset, showed better clinical outcome in the Trendelenburg position (0° to -15°) group than in the standard position (0 to +30°) group (Gauthier et al., 2018). A recent randomized, pilot clinical trial showed promising results of -20° head down positioning on long-term disability and an excellent safety profile (Chen et al, 2023).

What this research adds?

This study will explore for the first time the effect of HDT15, applied in the acute phase of ischemic stroke, on cerebral perfusion and clinical outcome. The results of the DOWN-SUITE-It project will provide robust, high-quality evidence on the efficacy, safety and practicability of HDT15 as collateral therapeutic for acute ischemic stroke and will pave the way to further large clinical trials.

Details on what this research adds

The DOWN-SUITE study will provide for the first time the translation of HDT15 efficacy on cerebral hemodynamics from animal stroke models to human stroke. The study population has been selected to have the best expected response to HDT15, since occlusion of the M1 segment of the MCA is usually associated to some recruitment of collaterals, which could be further increased by HDT15. In-hospital application of HDT15 will start immediately after cerebral vascular diagnostic imaging and will last until the completion of endovascular mechanical thrombectomy. Duration of HDT15 application (approximately 30-60 minutes) is expected to be long enough to detect significant changes in cerebral hemodynamics. For the patient's perspective, HDT15 application will be in a controlled and protected setting (the emergency room and neurointerventional suite) and will not interfere with the thrombectomy procedure.

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

The ultimate goal of the project is the worldwide implementation of HDT15 in the standard care for emergency treatment of acute stroke, which would represent a revolutionary change in stroke care, with positive consequences on neurologic outcome, hospitalization length, disability and patient needs for long-term care, with significant reduction of stroke-related direct and indirect costs.

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

The DOWN-SUITE project holds the potential of establishing HDT15 as the first evidence-based collateral therapeutic for

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

acute ischemic stroke due to large vessel occlusion.

The ultimate goal of the DOWN-SUITE project is the worldwide implementation of HDT15 in the standard care for emergency treatment of acute stroke, which would represent a revolutionary change in stroke care with positive consequences on neurologic outcome, hospitalization length, disability and patient needs for long-term care, with significant reduction of stroke-related direct and indirect costs.

A public source of funding is fundamentally important to realize the DOWN-SUITE-it study, which will investigate a non-pharmacological treatment. For this reason, no pharmaceutical company is expected to be involved.

Whenever the DOWN-SUITE trial will prove successful, a go decision will be taken to proceed to further steps towards the application of HDT15 to a wider stroke patient population.

Copia non utilizzabile per fini legali



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-MCNT2-2023-12378193 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** FERRARESE CARLO

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	540.000,00	0,00	540.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	116.300,00	0,00	116.300,00	12,92
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	63.000,00	0,00	63.000,00	7,00
5 Patient Costs	30.000,00	0,00	30.000,00	3,33
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	18.000,00	0,00	18.000,00	2,00
8 Publication Costs	27.000,00	0,00	27.000,00	3,00
9 Dissemination	18.000,00	0,00	18.000,00	2,00
10 Overheads *	54.757,01	0,00	54.757,01	6,08
11 Coordination Costs	32.942,99	0,00	32.942,99	3,66
Total	900.000,00	0,00	900.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

0

Budget Justification	
1 Staff Salary	No request
2 Researchers' Contracts	Researchers to hire to recruit patients, perform experimental procedures, collect clinical data and perform statistical analysis
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0
3a.2 Equipment (buying)	0
3b Supplies	materials for biological assays in plasma 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

3c Model Costs	0
4 Subcontracts	subcontract with Laboratory of Neurobiology and BICRO of University of Milano-Bicocca for biological assays and trial management
5 Patient Costs	insurance
6 IT Services and Data Bases	0
7 Travels	reimbursements for travels and lodging for national and international meetings
8 Publication Costs	fees for publications in open access international journals
9 Dissemination	organization of meetings and presentation of results
10 Overheads	administrative fee
11 Coordination Costs	organization of kick off and ongoing project meetings, administrative procedures

Copia non utilizzabile



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-MCNT2-2023-12378193 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** FERRARESE CARLO


Proposed total budget UO1 Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori (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	300.000,00	0,00	300.000,00	55,56
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	80.000,00	0,00	80.000,00	14,82
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	35.000,00	0,00	35.000,00	6,48
5 Patient Costs	30.000,00	0,00	30.000,00	5,56
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	8.000,00	0,00	8.000,00	1,48
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	2,22
9 Dissemination	9.000,00	0,00	9.000,00	1,67
10 Overheads	33.036,01	0,00	33.036,01	6,12
11 Coordination Costs	32.942,99	0,00	32.942,99	6,10
Total	539.979,00	0,00	539.979,00	100,00

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Budget Justification	
1 Staff Salary	0
2 Researchers' Contracts	Recruitment of young researchers (neurologists, neuroradiologists, biologists) to recruit, treat and follow-up patients, to collect clinical data, to perform biological and statistical analysis and to act as data manager
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0
3a.2 Equipment (buying)	00
3b Supplies	materials to perform analysis of biological samples obtained from patients
3c Model Costs	0
4 Subcontracts	analysis of samples performed by Laboratory of Neurobiology, University of Milano-Bicocca and trial management performed by BICRO
5 Patient Costs	insurance costs for recruited patients
6 IT Services and Data Bases	0
7 Travels	reimbursement of travels and lodging for national and international meetings
8 Publication Costs	Fees for publications in open access international peer-reviewed journals
9 Dissemination	Organization of meetings and presentations of results in meetings
10 Overheads	administrative fees
11 Coordination Costs	organization of kick-off and ongoing project meetings, administrative procedures

Copia non utilizzabile per fini legali

 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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina "G. Martino"
(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	240.000,00	0,00	240.000,00	66,66
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	36.300,00	0,00	36.300,00	10,08
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	28.000,00	0,00	28.000,00	7,78
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	10.000,00	0,00	10.000,00	2,78
8 Publication Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	4,17
9 Dissemination	9.000,00	0,00	9.000,00	2,50
10 Overheads	21.721,00	0,00	21.721,00	6,03
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	360.021,00	0,00	360.021,00	100,00

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Budget Justification	
1 Staff Salary	0
2 Researchers' Contracts	Young researchers (neurologists and neuroradiologists) to perform patient selection, treatment and follow-up
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0
3a.2 Equipment (buying)	0
3b Supplies	materials to perform analysis of biological samples obtained from patients
3c Model Costs	0
4 Subcontracts	analysis of samples performed by Laboratory of Neurobiology, University of Milano-Bicocca
5 Patient Costs	insurance for recruited patients
6 IT Services and Data Bases	0
7 Travels	reimbursement of travels and lodging for national and international meetings
8 Publication Costs	Fees for publications in open access international peer-reviewed journals
9 Dissemination	organization of meetings and presentation of results at meetings
10 Overheads	administrative costs
11 Coordination Costs	0

Copia non utilizzabile per finalità

 <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-MCNT2-2023-12378193	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Principal Investigator Data

Cognome: FERRARESE
Nome: CARLO
Genere: M
Codice fiscale: FRRCRL55L22L781U
Documento: Carta d'identità, Numero: AV3737042
Data di nascita: 22/07/1955
Luogo di nascita: Verona
Provincia di nascita: VR
Indirizzo lavorativo: Via Pergolesi, 33
Città: Monza
CAP: 20900
Provincia: MB
Email: carlo.ferrarese@unimib.it
Altra email: carlo.ferrarese@unimib.it
Telefono: +393471514139
Altro telefono: 3471514139
Fax: 039-2332449
Qualifica: Primario Universitario
Struttura: Neurologia
Istituzione: ASST-Monza
Datore/ente di lavoro? Yes
Datore/ente di lavoro SSN? No
Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli Studi di Milano-Bicocca
Nome istituzione SSN: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori
Tipo contratto: Professore Ordinario distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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



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-MCNT2-2023-12378193 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Applicant/PI Coordinator: FERRARESE CARLO

Project validation result

Message: Success

Copia non utilizzabile per fini legali

Gantt chart
DOWN-SUITE-It

Months	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ethics submission, informed consent issues, data protection, study monitoring plan and data management plan												
Ethics Committee approval												
Development of the electronic clinical research form (eCRF) dedicated to the study												
Creation of a secure, centralized, web-based neurovascular image repository												
Web-based and on-site training to the participating Centers												
Patient recruitment												
Blinded outcome assessment and follow-up												
Months	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Patient recruitment												
Blinded outcome assessment and follow-up												
Statistical analysis and report												
Publications (conferences, scientific journals)												
Science outreach programme												
Design and promotion of large clinical studies (DOWN-SPOKE trial and DOWN-FAST trial)												

Copia non utilizzabile per fini legali