

## DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE

N. **521**, 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 Tumori Rari con codice WFR PNRR-R1-2023-12377083, dal titolo "Comparative Clinical Features of Sporadic and MEN-1-associated Gastrinoma: A Multicentric Italian Study for Improving Management Strategies" - P.I. Dott.ssa Sara Massironi - afferente al secondo avviso pubblico PNRR - CUP: H53C24000200006**

### 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;

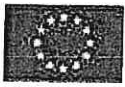
**Richiamata**, altresì, la deliberazione n. 7 del 01.01.2023, con la quale il Consiglio di Amministrazione prende atto che, a far data dal 01.01.2023, la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori succede a titolo universale in tutti i rapporti giuridici attivi e passivi, compresi quelli economici, che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



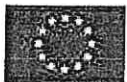
- di intervento: a) il finanziamento di progetti Proof of Concept (PoC), sostenendo lo sviluppo di tecnologie con un basso grado di maturità tecnologica e promuovendo il trasferimento di tecnologie verso l'industria; b) il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare 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., Dott.ssa Sara Massironi, Dirigente medico della S.C. Gastroenterologia 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 Tumori Rari con codice WFR PNRR-R1-2023-12377083, dal titolo “Comparative Clinical Features of Sporadic and MEN-1-associated Gastrinoma: A Multicentric Italian Study for Improving Management Strategies” il Ministero ha previsto un finanziamento totale pari ad € 1.000.000,00 (unmilione/00) così suddiviso tra le U.O. partecipanti:

- € 410.550,00 (quattrocentodiecimilacinquecentocinquanta/00) alla Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori (U.O. 1);



- € 167.130,00 (centosessantasettemilacentotrenta/00) alla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (U.O. 2);
- € 204.740,00 (duecentoquattromilasettecentoquaranta/00) alla Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari (U.O. 3);
- € 217.580,00 (duecentodiciassettemilacinquecentoottanta/00) all'Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania (U.O. 4);

**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. Dott.ssa Sara Massironi, 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, dalle U.O. 2 (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori), dalle U.O. 3 (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari) e dalle U.O. 4 (Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania), partecipanti secondo lo schema di budget ricompreso nella convenzione (Sez. 6), 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 € 1.000.000,00 (unmilione/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;

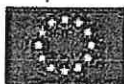
**Preso atto** dell'attestazione del Responsabile del Procedimento, Dott.ssa Lavinia Vercesi, Dirigente Amministrativo assegnato alla Direzione Scientifica (Decreto n. 597 del 28/09/2023), circa la correttezza formale e sostanziale del presente provvedimento;

**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. Dott.ssa Sara Massironi, allegata al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale, volta alla regolamentazione dello svolgimento del Progetto della sezione Tumori Rari con codice WFR PNRR-R1-2023-12377083, dal titolo



“Comparative Clinical Features of Sporadic and MEN-1-associated Gastrinoma: A Multicentric Italian Study for Improving Management Strategies” afferente al secondo avviso pubblico PNRR;

2. di autorizzare la Dott.ssa Sara Massironi, Dirigente medico della S.C. Gastroenterologia 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 € 1.000.000,00 (unmilione/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

Allegato al decreto del Direttore Generale n. **521** 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 Tumori Rari con codice WFR PNRR-R1-2023-12377083, dal titolo "Comparative Clinical Features of Sporadic and MEN-1-associated Gastrinoma: A Multicentric Italian Study for Improving Management Strategies" - P.I. Dott.ssa Sara Massironi - afferente al secondo avviso pubblico PNRR - CUP: H53C24000200006**

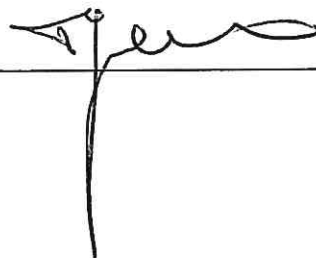
Il Responsabile del Procedimento

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 **Sara Massironi**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Tumori Rari** con codice WFR PNRR-TR1-2023-12377083, dal titolo **“Comparative Clinical Features of Sporadic and MEN-1-associated Gastrinoma: A Multicentric Italian Study for Improving Management Strategies”** 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. **Sara Massironi** (codice fiscale **MSSSRA73E44F704R**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-TR1-2023-12377083** dal titolo "*Comparative Clinical Features of Sporadic and MEN-1-associated Gastrinoma: A Multicentric Italian Study for Improving Management Strategies*"

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. **Sara Massironi**, codice fiscale **MSSSRA73E44F704R**;

#### Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-TR1-2023-12377083** dal titolo "*Comparative Clinical Features of Sporadic and MEN-1-associated*



**Gastrinoma: A Multicentric Italian Study for Improving Management Strategies**", 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 **€1.000.000,00 (un milione/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 dei 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 dell'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.

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

#### **Art. 7 Valutazione intermedia**

1. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre trenta (30) giorni da tale termine, il Soggetto attuatore-beneficiario trasmette al Ministero tramite il portale Workflow della ricerca la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca, sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator, contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole unità operative, da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel progetto approvato. Tale relazione deve contenere una sintesi, a cura del Principal Investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori e l'apporto fornito da eventuali subcontraenti. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Ex DGRIC, sarà caricata dal Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator all'interno del sistema informativo "ReGiS".
2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
3. La Ex DGRIC del Ministero della Salute, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, ha facoltà di comunicare all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del medesimo Ministero, che sussistono le condizioni per non erogare le successive quote a rimborso, subordinandole all'esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale, qualora la relazione intermedia, all'esito dell'istruttoria, non sia considerata idonea a dimostrare che siano stati pienamente raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto



previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.

4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c), un dossier, qualora la relazione intermedia, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

#### Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
  - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
  - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
  - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
  - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate;
  - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'area del meridione.
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali, in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dal presente avviso pubblico e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore-beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
5. La Ex DGRIC del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente



- articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
    - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
    - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
  9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore-beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore-beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
  10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

#### **Art. 9 Verifica finanziaria preventiva**

Il Soggetto attuatore-beneficiario, al fine dell'erogazione del finanziamento, deve trasmettere al Ministero della salute, Unità di missione per l'attuazione degli investimenti del PNRR, tramite il sistema "ReGiS" la rendicontazione economica corredata da certificato di verifica finanziaria, di cui al comma 2 dell'articolo 8 della presente convenzione, redatto in lingua inglese ed in italiano da parte di soggetti qualificati all'Audit a livello 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 ovvero sia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore-beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

### **Art. 12 Proroga**

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

### **Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati**

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve darne preventiva comunicazione al Ministero.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario si impegna a garantire un'adeguata diffusione e promozione del progetto,



- anche online, sia sul web che sui social media.
4. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.
  5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa. L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo.
  6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
  7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

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

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



attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

#### **Art. 15 Risoluzione di controversie**

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Ex DGRIC del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.
2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.
3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso pubblico il Foro competente è il Foro di Roma.

#### **Art. 16 Risoluzione per inadempimento**

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

#### **Art. 17 Diritto di recesso**

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

#### **Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni**

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

#### **Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari**

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

#### **Art. 20 Protezione dei dati personali**

1. Nel corso dell'esecuzione delle attività oggetto della presente Convenzione, ciascuna delle Parti potrà trovarsi nella condizione di dover trattare dati personali riferibili a dipendenti e/o collaboratori dell'altra Parte, motivo per cui le stesse si impegnano sin d'ora a procedere al trattamento di tali dati personali in conformità alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati - GDPR) e successive norme nazionali di adeguamento.
2. Le Parti si impegnano a condurre le suddette attività di trattamento sulla base dei principi di correttezza,



liceità, trasparenza e tutela della riservatezza dei soggetti interessati e per il solo ed esclusivo fine di perseguire le finalità di cui alla presente Convenzione, nonché degli eventuali obblighi di legge allo stesso connessi. Tali dati saranno trattati dalle Parti con sistemi cartacei e/o automatizzati ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

#### **Art. 21 Efficacia**

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

#### **Art. 22 Disposizioni Finali**

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

*Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i.  
Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)*

per il Ministero della salute


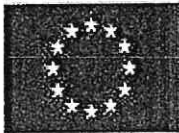
Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto - Direttore dell'Ufficio 4  
Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore-beneficiario **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori,**  
**Claudio Cogliati**, codice fiscale **CGLCLD56E04C523H** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **Sara Massironi**, codice fiscale **MSSSRA73E44F704R**

Copia non utilizzabile per firmare

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 1 - General information

**Project code:** PNRR-TR1-2023-12377083

**Project topic:** C2) Tumori rari: sviluppo di soluzioni trasversali che possano avere impatto su molteplici patologie in termini di ricerca e assistenza

**PI / Coordinator:** Massironi Sara

**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

**Call section:** Tumori Rari

**Proposal title:** Comparative Clinical Features of Sporadic and MEN-1-associated Gastrinoma: A Multicentric Italian Study for Improving Management Strategies

**Duration in months:** 24

**MDC primary:** Gastroenterologia

**MDC secondary:** Oncologia

**Project Classification IRG:** Digestive, Kidney and Urological Systems

**Project Classification SS:** Clinical, Integrative and Molecular Gastroenterology - CIMG

**Project Keyword 1:** GI motility, neurotransmitters, brain-gut interactions, enteric nervous system. GI hormones, transmitters, and their actions. Acid secretion and acid related disease. Fluid and electrolyte transport, diarrhea and constipation. Digestive system nutrient absorption and disposition, malabsorption/ malnutrition.

**Project Request:**

**Animals:**

**Humans:**

**Clinical trial:**

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

**Free keywords:** Zollinger-Ellison syndrome, gastrinoma, multiple endocrine neoplasia type 1



### 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

Sent date: 10/07/2023 16.15

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083</p>	<p><b>Call section:</b> Tumori Rari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara</p>

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*

**What is already known:** Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare disease characterized by gastrin-secreting tumors, called gastrinoma, which result in peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux, and diarrhea. Gastrinoma with Zollinger & Ellison syndrome (ZES) may occur sporadically (Sp) or as part of the inherited syndrome of multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1). The diagnosis and management of Zollinger-Ellison Syndrome (ZES) either sporadic or in MEN-1 syndrome, is a complex and challenging task that requires a multidisciplinary approach. To date, there is limited data on the comparative clinical features of sporadic ZES and Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN-1)/ZES patients, which makes it difficult to develop tailored management strategies for each patient. Currently, MEN1-related gastrinomas are managed in the same way as sporadic ones, but some questions remain unanswered. Indeed, it is uncertain whether MEN -1/ZES patients have a different prognosis due only to a different clinical presentation at an earlier age or to a different tumor biology. Moreover, it is unclear whether the same surgical indications apply to familial forms of the disease as to sporadic ones or whether they can be treated more conservatively with drug therapy such as somatostatin analogs and proton pump inhibitors.

In a previous study (Massironi et al. PMID: 36436191), we observed that patients with MEN-1/ZES generally had better overall survival and progression-free survival than Sp-ZES patients and that MEN-1/ZES patients had a better response to somatostatin analogs (SSAs) treatment. These findings provide further evidence to support a more conservative management approach for MEN-1/ZES patients.

**What this research adds:** As a follow-up to our recent single-center study, this project aimed to address this gap in knowledge by conducting a multicentric study across all centers facing patients with ZES in Italy. The study intended to cover a larger number of patients and compare the clinical features of MEN-1/ZES and sporadic ZES patients. We will evaluate the clinical, biochemical, histological, and imaging characteristics of MEN-1-related gastrinoma as well as the sporadic ones. By doing so, we aimed to identify key differences in the clinical characteristics of these patients, which could help inform more effective management strategies.

**What are the implications for public health, clinical practice, and patients care:** The results of this study have important clinical implications for the management of patients with ZES related or not with MEN-1 and clarify if MEN-1/ZES patients should be managed differently from Sp-ZES patients, addressing the limitation of the previous monocentric study, by analyzing a larger patient cohort. In conclusion, our project provides new insights into the comparative clinical features of sporadic ZES and MEN -1/ZES patients. Our results will contribute to a better understanding of this rare and complex disease and support clinical management and treatment decisions.

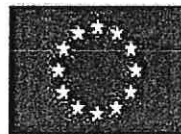
In order to best review your application, do you agree that the above non-confidential proposal title and abstract can be used, without disclosing your identity, when contacting potential reviewers?

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-TR1-2023-12377083

**Call section:** Tumori Rari

**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

**Applicant/PI Coordinator:** Massironi Sara

### 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	Gastroenterology	Leader		X
2 - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	80018230153	Gastroenterology	Collaboration Centre		X
3 - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari	02268260904	Endocrinology	Collaboration Centre	X	X
4 - Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania	04721270876	Endocrinology	Collaboration Centre	X	X

### Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - CORTINOVIS DIEGO LUIGI	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Research Collaborator from UO1, Oncologist-Co-PI
2 - Invernizzi Pietro	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Research Collaborator from UO1, Gastroenterologist
3 - Fanciulli Giuseppe	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari	Research collaborator, Responsible for UO 3, Endocrinologist
4 - Malandrino Pasqualino	Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania	Research collaborator, Responsible for UO 4, Endocrinologist
5 - canova stefania	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Research Collaborator from UO1, Oncologist
6 Under 40 - CAVALCOLI FEDERICA ALESSANDRA	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	adjunt collaborator under 40
7 Under 40 - ELVEVI ALESSANDRA	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	adjunt collaborator under 40

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - CORTINOVIS DIEGO LUIGI	X			05/02/1972	M
2 - Invernizzi Pietro				24/01/1968	M
3 - Fanciulli Giuseppe				14/06/1964	M
4 - Malandrino Pasqualino				14/10/1978	M
5 - canova stefania				20/01/1978	F
6 Under 40 - CAVALCOLI FEDERICA ALESSANDRA				28/06/1987	F
7 Under 40 - ELVEVI ALESSANDRA				25/05/1983	F



 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

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 - Smania Veronica	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	31/05/1991	F	young collaborator from Milan	Medical Doctor	Resident Postgraduate School Gastroenterology , last year
1 - COSTANZO GABRIELE	Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania	16/09/1992	M	young collaborator from Catania	Medical Doctor	Resident Postgraduate School Gastroenterology , last year
2 - GIANI' FIORENZA	Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania	29/12/1986	F	young collaborator from Catania	Biotechnologist	Residency in Clinical Pathology and Clinical Biochemistry, last year

## 2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

**Address:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori  
Via Pergolesi, 33, 20900 Monza (MB), Italy  
**PEC:** protocollo@pec.irccs-sangerardo.it

Operative Unit Number 2:

**Address:** Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
Via Venezian, 1, 20133 Milano (MI), Italy  
**PEC:** affari.general@pec.istitutotumori.mi.it

Operative Unit Number 3:



**Address:** Azienda Ospedaliera Universitaria di Sassari  
Viale San Pietro, 10- 07100 Sassari (SS), Italy  
**PEC:** protocollo@pec.aou.ss.it

Operative Unit Number 4:

**Address:** Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione (ARNAS) Garibaldi  
Presidio Ospedaliero Garibaldi-Nesima  
Via Palermo, 636, 95122 Catania CT, Italy  
**PEC:** protocollo.generale@pec.ao-garibaldi.ct.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

**Address:** -  
**PEC:** -

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 2.2 Principal Investigator (PI) Profile

**Last Name:** Massironi      **Last name at birth:**  
**First Name:** Sara      **Gender:** F  
**Title:** Principal investigator      **Country of residence:** ITALY  
**Nationality:** Italiana      **Country of Birth:** ITALY  
**Date of birth:** 04/05/1973      **Place of Birth:** Monza  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 31.0  
**Scopus Author Id:**6602967208      **ORCID ID:**0000-0003-3214-8192      **RESEARCH ID:**X-4138-2019

### Contact address


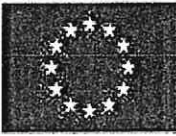
**Current organisation name:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Gastroenterology  
**Street:** Via pergolesi, 33  
**Postcode / Cedex:** 20900      **Town:** Monza  
**Phone:**+393356269995      **Phone 2:** 03923369000

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of the studies of Milan (MI), Italy	PhD	PhD in Gastroenterology	2004	2007
University of the studies of Milan (MI), Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in Gastroenterology and Digestive Endoscopy (70/70, full marks and honours)	1998	2002
University of the studies of Milan (Italy)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Score 110/110 cum laude (full marks and honours)	1992	1998

### Personal Statement:

As an expert in the field of neuroendocrine tumors and PI of this project, I will supervise the development of the project and promote the collaboration of the existing network of centers and professionals in Italy to create a unique database for this rare tumor within the Italian Society of Neuroendocrine Tumors (It.a.Net). These will enable the conduct of cutting-edge clinical and translational research in ZES, facilitate access to either standard and innovative therapies for patients with rare diseases, and stimulate the transition from a multidisciplinary health care model to a "networked care model" through which expertise in sporadic and MEN -1 associated gastrinomas can be accessed from a regional and national network of experts to inform care in the field.

### Positions and honors

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Gastroenterology Unit	Via Pergolesi, 33, 20900, Monza, MB (Italy)	Consultant and Leader of Simple Unit of Digestive and Pancreatic Diseases	2019	2023
Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena Milano	Gastroenterology and Endoscopy Unit	Via Sforza 33, 20122 Milano (Italy)	Consultant	2007	2019
Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena Milano	Gastroenterology and Endoscopy Unit	Via Sforza 33, 20122 Milano (Italy)	research fellow	2006	2007
Ospedale A. Manzoni Lecco	Divisione Medicina II	Via dell'Eremo, Lecco (Italy)	term-contract worker	2003	2004

#### Other awards and honors

2002: Winner of the SIGE award for the research project entitled: "Accuracy of diagnostic techniques in HCC. Systematic review for a rational clinical work-up."

2006: Winner of the AIFS award for the research project "Diagnostic value of Chromogranin A in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with different degrees of chronic liver disease"

Awarded with the National Scientific Qualification as Associate Professor of Gastroenterology

#### Other CV informations

Member of the scientific committee It.a.Net (Italian Society of Neuroendocrine Tumors)

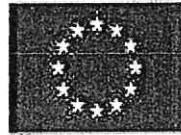
Member of SIGE, ENETS, IG-IBD, ECCO

2015-2016: Master in Interventional and Diagnostic endoscopic ultrasound-University Vita-Salute San Raffaele Milan (Italy)

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: A prospective study	Article	NOT_FO UND	18	2018	10.1186/s12876-018-0901-0	30409113	19	F
Ultrasound elastographic techniques in focal liver lesions	Review	2647-2656	22	2016	10.3748/wjg.v22.i9.2647	26973405	19	L
Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches	Review	904-910	32	2013	10.1016/j.clnu.2013.03.020	23602613	108	F
Somatostatin analogues in functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: Literature review, clinical recommendations and schedules	Review	513-523	51	2016	10.3109/00365521.2015.1115117	26605828	18	F
Duodenal neuroendocrine neoplasms: a still poorly recognized clinical entity	Review	835-842	53	2018	10.1080/00365521.2018.1468479	29726295	14	L
Is there still a role for the hepatic locoregional treatment of metastatic neuroendocrine tumors in the era of systemic targeted therapies?	Review	2640-2650	23	2017	10.3748/wjg.v23.i15.2640	28487601	17	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-TR1-2023-12377083

**Call section:** Tumori Rari

**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

**Applicant/PI Coordinator:** Massironi Sara

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: Prognosis and survival	Article	18978-18983	7	2016	10.18632/oncotarget.7902	26959887	17	F
Heterogeneity of Duodenal Neuroendocrine Tumors: An Italian Multi-center Experience	Article	3200-3206	25	2018	10.1245/s10434-018-6673-5	30054824	27	F
Intermittent treatment of recurrent type-1 gastric carcinoids with somatostatin analogues in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis	Article	978-983	47	2015	10.1016/j.dld.2015.07.155	26321479	24	F
Clinical impact of endoscopic ultrasonography on the management of neuroendocrine tumors: lights and shadows	Review	6-14	50	2018	10.1016/j.dld.2017.10.007	29102525	27	L
Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: A transversal prospective study	Article	755-761	168	2013	10.1530/EJE-12-1067	23447517	27	F
Endoscopic Findings in Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Lombardy, Italy	Article	2375-2377	18	2020	10.1016/j.cgh.2020.05.045	32480008	26	F
Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: Fact or coincidence?	Article	1397-1403	50	2015	10.3109/00365521.2015.1054426	26059834	28	L
New and Emerging Systemic Therapeutic Options for Advanced Cholangiocarcinoma	Review	NOT_FOLIND	9	2020	10.3390/cells9030688	32168869	47	F
Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: An update	Review	123-131	28	2016	10.1097/MEG.0000000000000532	26636407	47	L
Chromogranin a in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A large series from a single institution	Article	240-249	100	2014	10.1159/000369818	25428270	43	F
Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review	Review	563-572	23	2017	10.3748/wjg.v23.i4.563	28216963	45	L
Diagnosis and treatment of nutritional deficiencies in alcoholic liver disease: Overview of available evidence and open issues	Review	819-825	47	2015	10.1016/j.dld.2015.05.021	26164399	49	L
The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective	Review	215-222	18	2019	10.1016/j.autrev.2018.08.011	30639639	62	F
Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives	Review	253-261	52	2020	10.1016/j.dld.2019.11.013	31892505	54	F

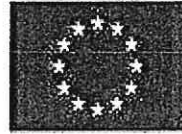
\* Position: F=First L=Last C=Correspondent O=Other N=Not applicable

\*\* Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Metformin Use Is Associated With Longer Progression-Free Survival of Patients With Diabetes and Pancreatic Neuroendocrine Tumors Receiving Everolimus and/or Somatostatin Analogues	Article	479-489.e7	155	2018	10.1053/j.gastro.2018.04.010	29655834	49	
High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19	Article	1063-1071	73	2020	10.1016/j.jhep.2020.06.001	32526252	206	



**Ministero della Salute**  
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
 PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal





**Finanziato dall'Unione europea**  
 NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
New and Emerging Systemic Therapeutic Options for Advanced Cholangiocarcinoma	Review	NOT_FO UND	9	2020	10.3390/cells9030688	32168869	47
Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives	Review	253-261	52	2020	10.1016/j.dld.2019.11.013	31892505	54
The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective	Review	215-222	18	2019	10.1016/j.autrev.2018.08.011	30639639	62
Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial	Article	2417-2429	391	2018	10.1016/S0140-6736(18)30840-7	29861076	246
Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: An update	Review	123-131	28	2016	10.1097/MEG.0000000000000532	26636407	47
Diagnosis and treatment of nutritional deficiencies in alcoholic liver disease: Overview of available evidence and open issues	Review	819-825	47	2015	10.1016/j.dld.2015.05.021	26164399	49
Chromogranin a in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A large series from a single institution	Article	240-249	100	2014	10.1159/000369818	25428270	43
Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches	Review	904-910	32	2013	10.1016/j.clnu.2013.03.020	23602613	108

\*\* Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
SIGE	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico	2002	Title of the research project: "Accuracy of diagnostic techniques in HCC. Systematic review for a rational clinical work-up."	Coordinator	10.000,00	SIGE

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

### 2.3 CO-PI Profile

**Last Name:** CORTINOVIS      **Last name at birth:**  
**First Name:** DIEGO LUIGI      **Gender:** M  
**Title:** Research Collaborator from UO1, Oncologist- Co-PI      **Country of residence:** ITALY  
**Nationality:** Italiana      **Country of Birth:** ITALY  
**Date of birth:** 05/02/1972      **Place of Birth:** Milano  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 36.0  
**Scopus Author Id:**8095015900      **ORCID ID:**0000-0001-7611-7369      **RESEARCH ID:-**

#### Contact address


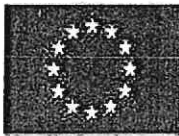
**Current organisation name:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Gastroenterology  
**Street:** Via pergolesi 33  
**Postcode / Cedex:** 20900      **Town:** Monza  
**Phone:**+393472909693      **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of the Studies of Milan (Italy)	Specialization / Specializzazione	Specialization in Medical Oncology	1998	2003
University of the Studies of Milan (Italy)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Score 110/110 with honors	1991	1997

#### Personal Statement:

The overall goal of the project is to compare the clinical features of sporadic gastrinomas and MEN -1-associated gastrinomas by developing a large database of patients with gastrinomas. As a co-PI and oncologist, Diego Cortinovic will contribute to the analysis of treatment outcomes and long-term prognosis of patients with gastrinoma. This includes providing expertise on the biology of the neoplasm and management of the patients and identifying potential markers of disease progression and response to therapy. The oncologist will also play a key role in the multidisciplinary team by providing insights into the potential use of novel therapies (such as TKI and radioligand therapies) and collaborating with other experts to develop personalized plans for patients.

#### Positions and honors

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ospedale San Gerardo-ASST Monza	Medical oncology	Via Pergolesi, 33, 20900, Monza (MB), Italy	Director of the Complex Unit of Medical Oncology	2021	2023
Ospedale San Gerardo-ASST Monza	Medical Oncology	Via Pergolesi, 33, 20900, Monza (MB), Italy	Consultant Medical Oncology Unit	2008	2015
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano	Medical oncology	Via Venezian, 1, 20133, Milan (Italy)	Consultant, U.O.C. Medical oncology	2003	2006
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano	Medical Oncology	Via Venezian, 1, 20133, Milan (Italy)	Research contract worker	2006	2008
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano	Medical Oncology	Via Venezian, 1, 20133, Milan (Italy)	Research fellow	2003	2006
Esercito italiano	Medical Division	Caserma Santa Barbara Milano	Medical Second Lieutenant	1999	2000
Fondazione Floriani	Palliative Care Unit	Via privata Nino Bonnet, 2 & 20154 Milano	Physician at the Palliative Care Unit operating in the territory. Main duties and responsibilities include multidisciplinary home care service and terminal patient care in the territory	1998	1998

#### Other awards and honors

None

#### Other CV informations

Coordination of several clinical studies in the field of Medical Oncology, thoracic and gastro-entero-pancreatic district  
 Member of the board of Specialization Schools in Medical Oncology, Radiodiagnostics, Geriatrics, Respiratory Diseases, and Radiotherapy at the University of Milan Bicocca since 2018, with a teaching assignment in Medical Oncology

Member of the Hospital Therapeutic Committee

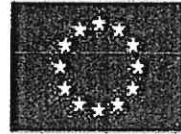
Scientific coordinator and active participant in numerous national and international meetings in the field of thoracic oncology  
 From November 2014 to April 08, 2016 master program at the 1st Oncology Management Fast Track (OMFT) by SDA Bocconi

Active member of AIOM, AIOT, ESMO, IASLC

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Anti PD-L1 antibody: Is there a histologic-oriented efficacy? Focus on atezolizumab in squamous cell non-small cell lung cancer	Article	190-201	13	2021	10.52586/S562	34879471	1	L
Recommendations for a practical implementation of circulating tumor DNA mutation testing in metastatic non-small-cell lung cancer	Article	NOT_FOUND	7	2022	10.1016/j.esmoop.2022.100399	NOT_FOUND	25	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-TR1-2023-12377083

**Call section:** Tumori Rari

**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

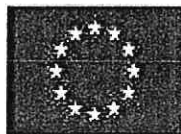
**Applicant/PI Coordinator:** Massironi Sara

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Chemotherapy-induced anemia and oncologist perception on treatment: Results of a web-based survey	Article	45-50	99	2013	10.1700/1248.13787	23548999	12	F
Micromas in non-small cell lung cancer: Current status and future therapeutic promises	Review	3982-3990	20	2014	10.2174/13816128113196660755	24138721	39	F
Interpretation of lung cancer study outcomes	Article	E541-E547	7	2015	10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.26	NOT_FOUND	2	F
Focus on nivolumab in NSCLC	Review	NOT_FOUND	3	2016	10.3389/fmed.2016.00067	NOT_FOUND	7	F
Targeted therapies and immunotherapy in non-small-cell lung cancer	Article	NOT_FOUND	10	2016	10.3332/ecancer.2016.648	NOT_FOUND	26	F
New perspectives in the second-line treatment of non squamous NSCLC patients: Results from a large Italian Lung Cancer Working Group	Article	35-41	103	2017	10.1016/j.critrevonc.2016.11.015	28010896	16	F
Gemcitabine-induced thrombocytosis as a potential predictive factor in non-small cell lung cancer: Analysis of 318 patients	Article	143-147	103	2017	10.5301/ij.5000584	28009425	5	L
Immune-checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A tool to improve patients' selection	Review	27-39	129	2018	10.1016/j.critrevonc.2018.06.016	30097235	36	L
Challenges in ALK inhibition of ALK-positive non-small-cell lung cancer: From ALK positivity detection to treatment strategies after relapse	Article	2303-2317	14	2018	10.2217/for-2018-0066	30088419	6	F
Novel cytotoxic chemotherapies in small cell lung carcinoma	Review	1-17	13	2021	10.3390/cancers13051152	NOT_FOUND	5	F
Trabectedin in Malignant Pleural Mesothelioma: Results From the Multicentre, Single Arm, Phase II ATREUS Study	Article	361-370.e3	22	2021	10.1016/j.clc.2020.06.028	32732073	6	F
Diagnostic and prognostic biomarkers in oligometastatic non-small cell lung cancer: A literature review	Review	3385-3400	10	2021	10.21037/ltcr-20-1067	NOT_FOUND	3	F
Anti PD-L1 antibody: Is there a histologic-oriented efficacy? Focus on atezolizumab in squamous cell non-small cell lung cancer	Article	190-201	13	2021	10.52586/S562	34879471	1	L
Epidemiology, Patients' Journey and Healthcare Costs in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Real-World Evidence Analysis in Italy	Article	NOT_FOUND	16	2023	10.3390/ph16030363	NOT_FOUND	0	F
Harnessing DLL3 inhibition: From old promises to new therapeutic horizons	Article	NOT_FOUND	9	2022	10.3389/fmed.2022.989405	NOT_FOUND	1	F
Final results of DIADEM, a phase II study to investigate the efficacy and safety of durvalumab in advanced pretreated malignant pleural mesothelioma	Article	100644	7	2022	10.1016/j.esmoop.2022.100644	36463732	1	L
A Cast of Shadow on Postoperative Radiotherapy for pN2 Non-Small Cell Lung Cancer?	Article	1735-1736	8	2022	10.1001/jamaoncol.2022.4442	36227609	1	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

<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Italian cohort of the nivolumab EAP in squamous NSCLC: Efficacy and safety in patients with CNS metastases	Article	4265-4271	39	2019	10.21873/articanres.13590	31366516	28	F

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

\*\* Autocertificated

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

Copia non utilizzabile per fini legali

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

### 2.3 Research Collaborators n. 2

**Last Name:** Invernizzi      **Last name at birth:** invernizzi  
**First Name:** Pietro      **Gender:** M  
**Title:** Research Collaborator from UO1, Gastroenterologist      **Country of residence:** ITALY  
**Nationality:** Italiana      **Country of Birth:** ITALY  
**Date of birth:** 24/01/1968      **Place of Birth:** Milano  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 72.0  
**Scopus Author Id:** 57214121395      **ORCID ID:** 0000-0003-3262-1998      **RESEARCH ID:-**

**Contact address**



**Current organisation name:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Gastroenterology  
**Street:** Via G. Pergolesi 33  
**Postcode / Cedex:** 20900      **Town:** Monza  
**Phone:** +393396820396      **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of the Studies of Milan (MI), Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in Gastroenterology and Digestive Endoscopy (70/70 cum laude)	1996	2000
University of the Studies of Milan (MI), Italy	PhD	PhD in Gastroenterology	1993	1996
University of the Studies of Milan (MI), Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Score 110/110 cum laude (with honors)	1987	1993

**Personal Statement:**

Prof. Invernizzi is a key staff member as he is the chief of the Gastroenterology Unit where the PI works, and will play a key role in the overall coordination and implementation of the study protocol. He will participate in the design of the study protocol and he will supervise the development of the research. In addition, given his extensive experience in clinical research and numerous national and international contacts, he is well-positioned to promote collaboration with other centers. Overall, his contribution will be critical to the success of the project.

**Positions and honors**

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara


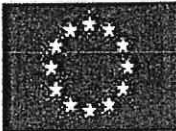
Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milano-Bicocca, Dep. Medicine and Surgery	Gastroenterology, Liver Unit and Center for autoimmune liver diseases	Via Cadore 48, 20900, Monza (MB), Italy	Dean of the School of Medicine and Surgery	2021	2023
University of Milano-Bicocca, Dep. Medicine and Surgery	Gastroenterology, Liver Unit and Center for autoimmune liver diseases	Via Cadore 48, 20900, Monza (MB), Italy	Full Professor in Gastroenterology	2020	2023
Ospedale San Gerardo-ASST Monza	Gastroenterology, Liver Unit and Center for autoimmune Liver diseases	Via Pergolesi 33, 20900, Monza (MB)	Chief of the Division of Gastroenterology and Center for Autoimmune Liver Diseases	2016	2023
University of Milano-Bicocca, Dep. Medicine and Surgery	Gastroenterology, Liver Unit and Center for autoimmune liver diseases	Via Cadore 48, 20900 Monza (MB)	Associate Professor in Gastroenterology	2016	2020
Ospedale San Gerardo-ASST Monza	Gastroenterology, Liver Unit and Center for autoimmune diseases	Via Pergolesi 33, 20900, Monza (MB), Italy	Consultant, U.O.C. Gastroenterology	2015	2016
Humanitas Clinical and Research Center	Center for autoimmune diseases	Via Alessandro Manzoni, 56, 20089 Rozzano MI	Head of the Center for Autoimmune Liver Diseases	2008	2015
University of California Davis	Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology	Davis, 1 Shields Ave, 95616, CA, Stati Uniti	Adjunct Associate Professor	2007	2013
Children's Hospital Medical Center	Critical Care, Clinical Mass Spectrometry Center	8200 Dodge St, Omaha, NE 68114, Stati Uniti	Research fellow	1994	1995
University of the Studies of Milan	Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche	Via Festa del Perdono, 7, 20122 Milano (MI), Italy	Research fellow	2000	2004

#### Other awards and honors

2012 Young Investigator Lecture, Associazione Italiana Studio fegato (AISF)

- Expert panel member of the Clinical Practice Guidelines for primary biliary cholangitis of the European Association for the Study of the Liver (EASL)
- Chair of the panel of National guidelines for the autoimmune liver diseases (AILDs) of the AISF
- PI for several sponsored clinical trials
- Referee for research grants: European Committee (FP7 and Horizon), Wellcome Trusts, Medical Research Council, Isaac Newton Trust.

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	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	2022	PNRR-MR1-2022-12376395. Invernizzi Pietro. Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità. PNRR: M6/C2_CALL 2022 Call section: Malattie Rare.	Coordinator	1.000.000,00	salute.gov.it

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 2.4 Research Collaborators n. 3

**Last Name:** Fanciulli  
**First Name:** Giuseppe  
**Title:** Research collaborator, Responsible for UO 3, Endocrinologist  
**Nationality:** Italiana  
**Date of birth:** 14/06/1964  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 22.0  
**Scopus Author Id:**6701533767      **ORCID ID:**0000-0002-8367-5649      **RESEARCH ID:**AAX-7471-2020

**Contact address**

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Endocrinology  
**Street:** Viale San Pietro 43 (Stecca Bianca, Pian Terreno)  
**Postcode / Cedex:** 07100      **Town:** Sassari  
**Phone:**+393290045255      **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Sassari	Specialization / Specializzazione	Specialization in Gastroenterology and Digestive Endoscopy (score 50/50 cum laude)	1992	1996
University of Sassari	Specialization / Specializzazione	Specialization in Endocrinology (score 50/50 cum laude)	2000	2005
University of Sassari	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Score 110/110 cum laude (with honors)	1985	1991

**Personal Statement:**

As an expert endocrinologist involved in the project, his responsibilities may include patient recruitment, data collection, and analysis, follow-up, and sample collection and analysis. Professor Fanciulli already has a substantial number of patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN -1) under his care and in follow-up in the Sardinia region, including patients with an extensive family history. Professor Fanciulli has a dual specialty in endocrinology and gastroenterology, thus gathering all the necessary competencies. With his holistic vision, he will have the opportunity to collaborate with other specialists in the field of neuroendocrine tumors, patient advocacy groups, and researchers to develop new diagnostic and therapeutic approaches for ZES patients.

**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


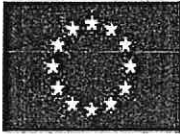
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
King's College Hospital	Endocrine Department	London, UK.	Honorary Consultant	2014	2014
State University of New York	Department of Chemistry	Buffalo, US.	Visiting Scientist Theoretical - practical study of Two-Dimensional Electrophoresis (2D-E), Liquid Chromatography (LC) and Mass Spectrometry (LC) techniques. Subsequent use of these techniques a) in Research on the determination of Gluten Exorphins in biological liquids; b) in Research on the development of protein extraction techniques of Pulmonary Neuroendocrine Tumors	2005	2005
St. Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry	Department of Immunology	London, UK.	Research Assistant	1996	1996
University of Sassari	Endocrinology Unit	Piazza Università 21, Sassari	Associate Professor in Endocrinology	2018	2023
University of Sassari	Endocrinology Unit	Piazza Università 21, Sassari	University researcher	2000	2018

**Other awards and honors**

None

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

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 2.5 Research Collaborators n. 4

**Last Name:** Malandrino      **Last name at birth:**  
**First Name:** Pasqualino      **Gender:** M  
**Title:** Research collaborator, Responsible for UO 4, Endocrinologist      **Country of residence:** ITALY  
**Nationality:** Italiana      **Country of Birth:** ITALY  
**Date of birth:** 14/10/1978      **Place of Birth:** Siracusa  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 22.0  
**Scopus Author Id:** 35334884600      **ORCID ID:** 0000-0003-2474-0954      **RESEARCH ID:-**

### Contact address


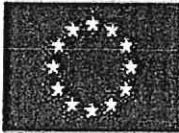
**Current organisation name:** Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Endocrinology  
**Street:** Via Palermo, 636  
**Postcode / Cedex:** 95122      **Town:** Catania  
**Phone:** +393206637168      **Phone 2:** 3664911299

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Harvard Medical School	Specialization / Specializzazione	Global Clinical Scholars Research Training Program	2014	2015
University of Catania (CT), Italy	PhD	Endocrinology: Molecular Bases of Endocrine Diseases	2010	2014
University of Catania (CT), Italy	Specialization / Specializzazione	Post-graduate School in Endocrinology and Metabolic Diseases Score 70/70 cum laude	2004	2009
University of Catania (CT), Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine, Graduation: 110/110 cum laude	1998	2004

### Personal Statement:

As a senior endocrinologist, dr. Malandrino will be responsible for improving our understanding of the molecular bases of endocrine cancers, with a particular focus on MEN-1 and related mutations that eventually can affect survival and response to therapies. He has proven experience in the field of neuroendocrine cancer patients and nuclear medicine imaging and he is an active member of the NIKE (Network Italiano di Neoplasie Endocrine) group. This group is composed of experts in the field of neuroendocrine tumors, and he has extensive contacts within this community. Therefore his involvement in this group will be particularly beneficial to the project, as it will allow for greater collaboration and dissemination of the project findings within the wider endocrinology community.

### Positions and honors

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Garibaldi-Nesima Medical Center, Catania	Endocrinology, Endocrine oncology	Piazza Santa Maria di Gesù, 5, 95124 Catania (CT), Italy	Medical Doctor	2015	2023
Gustave Roussy Institute	Endocrinological Oncology and Nuclear Medicine Service Studies on neuroendocrine cancer patients and nuclear medicine imaging.	114, rue Édouard-Vaillant 94805 Villejuif Cedex - France	Resident	2007	2008
University of Catania, Garibaldi-Nesima Medical Center, (CT), Italy	Endocrinology, Dept. of Clinical and Molecular Biomedicine	Piazza Santa Maria di Gesù, 5, 95124 Catania (CT), Italy	Research Fellow	2010	2015

#### Other awards and honors


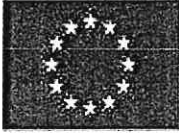
Awarded with the National Scientific Qualification as Associate Professor of Endocrinology and Metabolic Diseases  
 Research prizes: „Giuseppe Alazio” Foundation (2010), „Federazione Siciliana Tiro Sportivo” Cancer Research Award, (2014)

Italian Society of Endocrinology Meeting, poster presentation award (2015)

Italian Thyroid Association Meeting, poster presentation award (2019)

Endocrine Oncology Club of the Italian Society of Endocrinology Meeting, poster presentation award (2022)

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	-

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 2.6 Research Collaborators n. 5

**Last Name:** canova  
**First Name:** stefania  
**Title:** Research Collaborator from UO1, Oncologist  
**Nationality:** italiana  
**Date of birth:** 20/01/1978  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 12.0  
**Scopus Author Id:** 21933767900      **ORCID ID:-**      **RESEARCH ID:-**

**Last name at birth:** canova  
**Gender:** F  
**Country of residence:** ITALY  
**Country of Birth:** ITALY  
**Place of Birth:** crema

### Contact address

**Current organisation name:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Gastroenterology  
**Street:** fondazione IRCCS SAN GERARDO  
**Postcode / Cedex:** 20900      **Town:** monza  
**Phone:** +393486039775      **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of the Studies of Milan (MI), Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in Oncology. Score 70/70 with honors	2003	2007
University of the Studies of Milan (MI), Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Score 110/110 cum laude (with honors)	1997	2003

### Personal Statement:

As a senior oncologist, dr. Canova will be responsible for contributing to the analysis of treatment outcomes and long-term prognosis of patients with gastrinoma. She will play a key role in the multidisciplinary team, and contribute to the analysis of the molecular and genetic characteristics of gastrinomas, with a particular focus on identifying potential therapeutic targets. She will be finally critical in advancing our understanding of the biology of gastrinomas.



### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Oncology Unit	Via Pergolesi, 33, Monza (MB), Italy	Consultant, oncologist	2009	2023
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	Medical Oncology	Via Venezian, 1, 20133, Milan (MI), Italy	Consultant, Oncologist	2003	2009

### Other awards and honors

Sent date: 10/07/2023 16.15


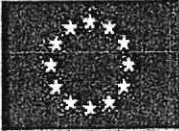


 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

From 2017 ISO 9001 Certification Quality Manager at Oncology Unit, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza  
 2021-2022: Managerial training course for executives of complex structures

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 legali

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

**Last Name:** CAVALCOLI **Last name at birth:** CAVALCOLI  
**First Name:** FEDERICA ALESSANDRA **Gender:** F  
**Title:** adjunct collaborator under 40 **Country of residence:** ITALY  
**Nationality:** Italiana **Country of Birth:** ITALY  
**Date of birth:** 28/06/1987 **Place of Birth:** Milano  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 14.0  
**Scopus Author Id:**55322476500 **ORCID ID:**0000-0002-7745-7573 **RESEARCH ID:-**

**Contact address**


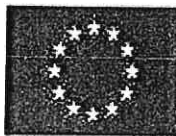
**Current organisation name:** Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Gastroenterology  
**Street:** Via Venezian 1  
**Postcode / Cedex:** 20133 **Town:** Milano  
**Phone:**+393475816582 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of the Studies of Milan (MI), Italy	Specialization / Specializzazione	Gastroenterology and Digestive Endoscopy (70/70 cum laude)	2014	2018
University of the Studies of Milan (MI), Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Score 110/110 cum laude (with honors)	2006	2012

**Personal Statement:**

As a Secondary Collaborator (under 40) of UO 3 (INT Milano), Dr. Cavalcoli based on her expertise in ZollingerEllison Syndrome, will recruit patients from a major center in Milan and involve collaborators from other specialties and centers. She is also a member of the it.a.Net group

**Positions and honors**


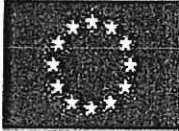
 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Endoscopia Diagnostica e Chirurgia Endoscopica.	Via Venezian, 1, 20133, Milano (MI), Italy	Substitute medical doctor	2022	2023
Istituti Clinici Zucchi	Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva	Via Bartolomeo Zucchi, 24, 20900 Monza (MB), Italy	Freelance professional	2020	2021
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Endoscopia Diagnostica e Chirurgia Endoscopica	Via Venezian, 1, 20133, Milan (MI), Italy	research fellow	2018	2019
Mater Misericordiae University Hospital	Endocrinology and Diabetes Department	Dublin 7, Dublin	Fellowship	2016	2016

**Other awards and honors**

none

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

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

**Last Name:** ELVEVI  
**First Name:** ALESSANDRA  
**Title:** adjunct collaborator under 40  
**Nationality:** Italiana  
**Date of birth:** 25/05/1983  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 9.0  
**Scopus Author Id:** 35310287200      **ORCID ID:** 0000-0001-9841-2051      **RESEARCH ID:-**

**Last name at birth:**  
**Gender:** F  
**Country of residence:** ITALY  
**Country of Birth:** ITALY  
**Place of Birth:** Milano

### Contact address



**Current organisation name:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Gastroenterology  
**Street:** Via Pergolesi 33  
**Postcode / Cedex:** 20900      **Town:** Monza  
**Phone:** +393285494102      **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of the Studies of Milan (Italy)	Specialization / Specializzazione	Specialization in Gastroenterology and Digestive Endoscopy (70/70 cum laude)	2011	2015
University of the studies of Milan (Italy)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Score 110/110 cum laude (with honors)	2002	2008

### Personal Statement:

As a young gastroenterologist expert in acids-related esophago-gastric disease, her responsibilities may include patient recruitment, data collection and analysis, follow-up, and evaluation of the impact of the disease on the esophagus and stomach. , including peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux, and diarrhea. Her expertise in the management of the acids-related esophago-gastric disease will also be valuable in developing tailored management strategies for ZES patients, which may include the use of proton pump inhibitors, as well as other medications and therapies to manage related symptoms. In addition, by sharing her expertise and collaborating with other members of the team, she will play an important role in developing tailored management strategies.

### Positions and honors


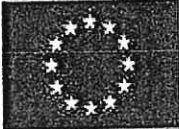
 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Gastroenterology Unit	via Pergolesi, 33 - Monza- MB- (Italy)	Consultant	2017	2023
ASST Rhodense	Emergency Unit	viale Forlanini 95, Garbagnate Milanese (MI), Italy	hired on a permanent contract	2016	2017
IRCCS Ospedale San Raffaele	Gastroenterology and Endoscopy Unit	via Olgettina 60, Milano (Italy)	Freelance	2016	2016
Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Endocrinology Unit	Via F. Sforza 35, Milano (Italy)	freelance	2016	2016
Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia	Via F. Sforza 35, Milano (Italy)	research fellow	2015	2016
Iraklio University Hospital	Gastroenterology and Hepatology Unit	Heraklion (Crete) - Grecia	Internal Student	2007	2007

**Other awards and honors**

None

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

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

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

**Last Name:** Smania  
**First Name:** Veronica  
**Title:** young collaborator from Milan  
**Nationality:** Italiana  
**Date of birth:** 31/05/1991  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 3.0  
**Scopus Author Id:** 57203358390      **ORCID ID:-**      **RESEARCH ID:-**

**Last name at birth:**  
**Gender:** F  
**Country of residence:** ITALY  
**Country of Birth:** ITALY  
**Place of Birth:** Bologna

### Contact address


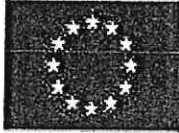
**Current organisation name:** Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Gastroenterology  
**Street:** Via Giacomo Venezian 1  
**Postcode / Cedex:** 20133      **Town:** Milano  
**Phone:** +393336022367      **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Alma Mater Studiorum - Bologna (Italy)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Score 110/110 cum laude (with honors). Thesis: Development of a predictive model for identifying subpopulations of patients at increased risk of developing metachronous adenomas after colorectal resection for cancer.	2012	2018

### Personal Statement:

As a young gastroenterologist investigator, Smania Veronica will be responsible for contributing to the analysis of the clinical features of Zollinger-Ellison syndrome (ZES), with a particular focus on endoscopy. She will provide expertise in endoscopic procedures and contribute to the diagnosis and management of ZES patients. Additionally, she will play a key role in the multidisciplinary team, collaborating with other experts to develop personalized treatment plans for patients in improving our understanding of the clinical features of ZES and advancing our ability to diagnose and manage this complex disease.

### Positions and honors

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Replacement for a General Practitioner	General Practitioner	Castelmaggiore (BO), Via Pablo Neruda, 2	Freelance professional services as a replacement for a General Practitioner	2019	2019
University of the Studies of Milan (Italy)	Specialization School in Digestive System Diseases	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico, Milan	Specialist training	2019	2023
D'Youville College	American Conference on Human Anatomy, Research and Health Care Professions	Buffalo NY USA	Attending student	2014	2014


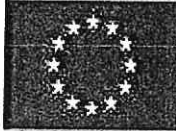
**Other awards and honors**

none

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







 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> <b>NextGenerationEU</b>
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ARNAS Garibaldi Nesima	Endocrinology	Via Palermo, 636, 95122 Catania CT	Fellowship	2022	2023
Azienda Sanitaria Locale Catania	Outpatient care	Licata e Palma di Montechiaro	Specialist in outpatient care	2023	2023
Azienda Sanitaria Locale Catania	Special Community Care Units during COVID pandemic	Catania	Physician of Special Community Care Units	2021	2022
Azienda Sanitaria Locale Catania	Primary Medical Center	Pachino (SR), Italy	Temporary assignment as a physician in Continuity of Care	2018	2018

#### Other awards and honors

Sub-investigator | PROXYMO-ADVANCE, AstraZeneca AB  
 Sub-investigator | HZNP-TEP-402, Horizon Therapeutics USA  
 Professional Exchange (Perù) | International Federation of Medical Associations (IFMSA)  
 Professional Exchange (Taiwan) | International Federation of Medical Associations (IFMSA)

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	-

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 2.11 Additional Research Collaborators n. 4 - Under 40 to hire

**Last Name:** GIANI' **Last name at birth:** GIANI'  
**First Name:** FIORENZA **Gender:** F  
**Title:** young collaborator from Catania **Country of residence:** ITALY  
**Nationality:** Italiana **Country of Birth:** ITALY  
**Date of birth:** 29/12/1986 **Place of Birth:** Modica  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 13.0  
**Scopus Author Id:**58003696900 **ORCID ID:**0000-0002-1901-8230 **RESEARCH ID:-**

### Contact address



**Current organisation name:** Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Endocrinology  
**Street:** via Palermo,636 **Town:** Catania  
**Postcode / Cedex:** 95122 **Phone 2:**  
**Phone:**+393290123338

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	In progress: Residency in Clinical Pathology and Clinical Biochemistry, 4-year program (3th year).	2017	2023
University of Catania, Italy	PhD	Ph.D. in Translational Biomedicine (International Course)	2019	2022
University of Urbino, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Master degree in Molecular Biology. Graduation Score: 110/110.	2009	2012
University of Catania, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biomedical Research Technology. Graduation Score: 110/110 and honor	2005	2008

### Personal Statement:

As a young endocrinologist with experience in research, her specific responsibilities will include:

- Understanding the complex interactions and pathways involved in Zollinger-Ellison syndrome (ZES) and MEN-1/ZES, considering her experience in studying molecular mechanisms of hormone signaling. Her knowledge will contribute to the analysis of hormone levels, receptor expression, and downstream signaling events.
- Contribution to the study design.
- Her expertise in oncology and regenerative medicine, along with a background in biomedical research technology, will provide valuable insights for incorporating advanced methodologies and approaches into the project.
- Data collection and analysis of data related to hormone signaling, biomarkers, and molecular pathways.

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Mayo Clinic, United States	Tissue Repair and Mechanobiology Lab	Rochester, Minnesota, United States	Research trainee program	2022	2022
University of Catania, Italy	Molecular Endocrinology Laboratory, Dept. of Clinical and Experimental Medicine	Garibaldi Medical Center, Catania, Italy	AIRC fellowship. Research project: $\zeta$ Increased Heavy metals in the environment and thyroid carcinogenesis $\zeta$ .	2018	2022
University of Catania, Italy	Oncology Molecular Biology & Genetics	A.O.U. Policlinico-Vittorio Emanuele, Via Plebiscito 628 - 95124 Catania	Research fellow. Research project: $\zeta$ Molecular Oncology: genetic alterations and their impact on target therapy response $\zeta$ .	2018	2018
University of Catania, Italy	Molecular Endocrinology Laboratory, Dept. of Clinical and Experimental Medicine	Garibaldi Medical Center, Catania, Italy	Research Assistant. Research project: $\zeta$ Thyroid Cancer, volcanic environment and heavy metals $\zeta$ .	2016	2017
University of Catania, Italy	Molecular Endocrinology Laboratory, Dept. of Clinical and Experimental Medicine	Garibaldi Medical Center, Catania, Italy	Research assistant, supported by CNR (Italian National Research Council). Research project: $\zeta$ Oncology and Regenerating Medicine: the role of metals $\zeta$ .	2014	2015

## Other awards and honors

3rd Prize. Best Poster Awards (38° National Congress of SIE, Taormina 2015)

Peer review activities:


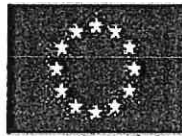
IJMS, Scientific Report, Environment International

Memberships:

2013  $\zeta$  Present. Member of the  $\zeta$ Italian Society of Endocrinology (SIE) $\zeta$

2021  $\zeta$  Present. Member of the  $\zeta$ European THYROID Association (ETA) $\zeta$ .

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	-

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
GIANI' FIORENZA	Molecular alterations in thyroid cancer: From bench to clinical practice	Article	NOT_FO UND	10	2019	10.3390/genes10090709	31540307	57	O
GIANI' FIORENZA	Computational modeling reveals MAP3K8 as mediator of resistance to vemurafenib in thyroid cancer stem cells	Article	2267- 2275	35	2019	10.1093/bioinformatics/bty969	30481266	23	F
GIANI' FIORENZA	Amyloid Beta monomers regulate cyclic adenosine monophosphate response element binding protein functions by activating type-1 insulin-like growth factor receptors in neuronal cells	Article	NOT_FO UND	17	2018	10.1111/accel.12684	29094448	34	O
GIANI' FIORENZA	Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer	Article	73-80	457	2017	10.1016/j.mce.2016.10.027	27794445	102	O
GIANI' FIORENZA	Thyrospheres from normal or malignant thyroid tissue have different biological, functional, and genetic features	Article	E1168- E1178	100	2015	10.1210/jc.2014-4163	26151334	29	F
Invernizzi Pietro	Genomewide association study of severe covid-19 with respiratory failure	Article	1522- 1534	383	2020	10.1056/NEJMoa2020283	32558485	1112	O
Invernizzi Pietro	Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management	Review	557-588	17	2020	10.1038/s41575-020-0310-z	32606456	747	O
Invernizzi Pietro	EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis	Article	145-172	67	2017	10.1016/j.jhep.2017.03.022	28427765	696	O
Invernizzi Pietro	Cholangiocarcinoma stem-like subset shapes tumor-initiating niche by educating associated macrophages	Article	102-115	66	2017	10.1016/j.jhep.2016.08.012	27593106	110	L
Invernizzi Pietro	Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA)	Article	261-280	13	2016	10.1038/nrgastro.2016.51	27095655	775	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

<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
CAVALCOLI FEDERICA ALESSANDRA	Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives	Review	253-261	52	2020	10.1016/j.dia.2019.11.013	31892505	54	O
CAVALCOLI FEDERICA ALESSANDRA	Metformin Use Is Associated With Longer Progression-Free Survival of Patients With Diabetes and Pancreatic Neuroendocrine Tumors Receiving Everolimus and/or Somatostatin Analogues	Article	479-489.e7	155	2018	10.1053/j.gastro.2018.04.010	29655834	49	O
CAVALCOLI FEDERICA ALESSANDRA	Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review	Review	563-572	23	2017	10.3748/wjg.v23.i4.563	28216963	45	F
CAVALCOLI FEDERICA ALESSANDRA	Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: Fact or coincidence?	Article	1397-1403	50	2015	10.3109/00365521.2015.1054426	26059834	28	F
CAVALCOLI FEDERICA ALESSANDRA	Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches	Review	904-910	32	2013	10.1016/j.cnu.2013.03.020	23602613	108	O
COSTANZO GABRIELE	Is multifocality a risk factor in low-risk papillary thyroid cancer?	Article	928-934	73	2022	10.5603/EP.a2022.0073	36094871	1	O
COSTANZO GABRIELE	Two birds one stone: Semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient	Article	NOT_FOUND	2021	2021	10.1530/EDM-21-0007	NOT_FOUND	2	F
canova stefania	Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme	Article	126-134	100	2018	10.1016/j.ejca.2018.05.015	30014881	74	O
canova stefania	Immune-checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. A tool to improve patients' selection	Article	27-39	129	2018	10.1016/j.critrevonc.2018.06.016	30097235	36	O
canova stefania	Blood cell count indexes as predictors of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with Nivolumab	Article	1349-1353	67	2018	10.1007/s00262-018-2182-4	29947960	40	O
canova stefania	Thymus neuroendocrine tumors with CTNNB1 gene mutations, disarrayed $\beta$ -catenin expression, and dual in-tratumor Ki-67 labeling index compartmentalization challenge the concept of secondary high-grade neuroendocrine tumor: a paradigm shift	Article	31-47	471	2017	10.1007/s00428-017-2130-2	28451756	27	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-TR1-2023-12377083

Call section: Tumori Rari

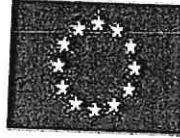
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Applicant/PI Coordinator: Massironi Sara

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
canova stefania	Targeted therapies and immunotherapy in non-small-cell lung cancer	Article	NOT_FOUND	10	2016	10.3332/ecancer.2016.648	NOT_FOUND	26	L
ELVEVI ALESSANDRA	Assessing the impact of COVID-19 on liver cancer management (CERO-19)	Article	NOT_FOUND	3	2021	10.1016/j.jhepr.2021.100260	NOT_FOUND	27	O
ELVEVI ALESSANDRA	New and Emerging Systemic Therapeutic Options for Advanced Cholangiocarcinoma	Review	NOT_FOUND	9	2020	10.3390/cells9030688	32168869	47	O
ELVEVI ALESSANDRA	The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective	Review	215-222	18	2019	10.1016/j.autrev.2018.08.011	30639639	62	O
ELVEVI ALESSANDRA	Inter-observer agreement for diagnostic classification of esophageal motility disorders defined in high-resolution manometry	Article	711-719	28	2015	10.1111/dote.12278	25185507	35	O
ELVEVI ALESSANDRA	Usefulness of low- and high-volume multiple rapid swallowing during high-resolution manometry	Article	103-107	47	2015	10.1016/j.dld.2014.10.007	25458779	45	F
CORTINOVIS DIEGO LUIGI	Vanishing bile duct syndrome following pembrolizumab infusion: Case report and review of the literature	Article	175-181	14	2022	10.2217/imt-2021-0078	34873918	1	L
CORTINOVIS DIEGO LUIGI	Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study	Article	105-112	128	2019	10.1016/j.lungcan.2018.12.017	30642441	103	O
CORTINOVIS DIEGO LUIGI	Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Article	1156-1170	13	2018	10.1016/j.jtho.2018.04.039	29777823	161	O
CORTINOVIS DIEGO LUIGI	First-line certirib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study	Article	917-929	389	2017	10.1016/S0140-6736(17)30123-X	28126333	825	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-TR1-2023-12377083

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

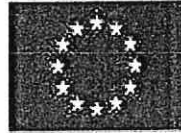
Applicant/PI Coordinator: Massironi Sara

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
CORTINOVIS DIEGO LUIGI	Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial	Article	255-265	389	2017	10.1016/S0140-6736(16)32517-X	27979383	3274	O
Smania Veronica	The difficult detection of a diffuse tumor growing in a liver transplanted patient	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2023	10.1016/j.dld.2023.02.015	36882346	0	F
Smania Veronica	Diagnostic management of patients reporting symptoms after wheat ingestion	Article	NOT_FOUND	9	2022	10.3389/fnut.2022.100707	NOT_FOUND	1	O
Smania Veronica	Intestinal ischemic manifestations of SARS-CoV-2: Results from the ABDOCOVID multicentre study	Article	5448-5459	27	2021	10.3748/wjg.v27.i32.5448	34539144	6	O
Smania Veronica	How to identify patients who are less likely to have metachronous neoplasms after a colon cancer: A predictive model	Article	220-226	52	2020	10.1055/a-1041-2945	31858510	4	O
Smania Veronica	Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies	Review	589-597.e11	88	2018	10.1016/j.gie.2018.06.028	29981753	58	O
Malandrino Pasqualino	Predictive factors of response to mTOR inhibitors in neuroendocrine tumours	Article	R173-R183	23	2016	10.1530/ERC-15-0413	26666705	22	O
Malandrino Pasqualino	Activation of the IGF axis in thyroid cancer: Implications for tumorigenesis and treatment	Article	NOT_FOUND	20	2019	10.3390/ijms20133258	31269742	31	O
Malandrino Pasqualino	Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer	Article	73-80	457	2017	10.1016/j.mce.2016.10.027	27794445	102	O
Malandrino Pasqualino	The changing epidemiology of thyroid cancer: Why is incidence increasing?	Review	1-7	27	2015	10.1097/CCO.0000000000000148	25310641	193	O
Malandrino Pasqualino	Papillary thyroid microcarcinomas: A comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries	Article	1427-1434	98	2013	10.1210/jc.2012-3728	23482606	69	F
Fanciulli Giuseppe	Epidemiology of pancreatic neuroendocrine neoplasms: a gender perspective	Article	441-450	69	2020	10.1007/s12020-020-02331-3	32468269	22	O

Sent date: 10/07/2023 16.15



**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-TR1-2023-12377083

**Call section:** Tumori Rari

**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

**Applicant/PI Coordinator:** Massironi Sara

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Fanciulli Giuseppe	Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database	Article	349-359	58	2017	10.1007/s12020-017-1234-4	28132167	66	O
Fanciulli Giuseppe	Serotonin pathway in carcinoid syndrome: Clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications	Review	599-612	21	2020	10.1007/s11154-020-09547-8	32152781	16	F
Fanciulli Giuseppe	Emerging multitarget tyrosine kinase inhibitors in the treatment of neuroendocrine neoplasms	Review	R453-R466	25	2018	10.1530/ERC-17-0531	29769293	33	O
Fanciulli Giuseppe	MiRNA stability in frozen plasma samples	Article	19030-19040	20	2015	10.3390/molecules201019030	26492230	74	O



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

\*\* Autocertificated

### 3 - Ethics

<b>1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES</b>	
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
<b>2. HUMANS</b>	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No
<b>3. HUMAN CELLS / TISSUES</b>	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
<b>4. PERSONAL DATA</b>	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	No
<b>5. ANIMALS</b>	
Does your research involve animals?	No




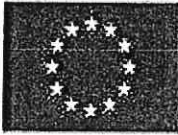
 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

<b>6. ENVIRONMENT &amp; HEALTH and SAFETY</b>	
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
<b>7. DUAL USE</b>	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
<b>8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS</b>	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
<b>9. MISUSE</b>	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
<b>10. OTHER ETHICS ISSUES</b>	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

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

### 4 - Call-specific questions

<b>Eligibility</b>	
I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXX_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"/>
<b>Data-Related Questions and Data Protection</b> (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"/>

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

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

Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare disease characterized by gastrin-secreting tumors causing peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux, and diarrhea. There are limited data comparing the clinical features and outcomes of sporadic ZES and the ones associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN -1), hindering tailored management strategies. A multicenter study across Italy aimed at evaluating the clinical features of MEN -1-related and sporadic gastrinomas may help to understand this rare disease and whether sporadic and familial forms need the same management. The results may support the development of more effective management strategies. A better understanding of the disease and tailored management strategies will improve patient outcomes and increase the quality of care.

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

Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare disease caused by gastrin-secreting tumors called gastrinomas. These tumors can occur either sporadically or as part of the inherited syndrome of multiple endocrine neoplasia 1 (MEN -1). The diagnosis and management of ZES are complex and require a multidisciplinary approach. Currently, there are few data on the comparative clinical features of sporadic ZES and MEN-1/ZES patients, making it difficult to develop tailored management strategies for each patient.


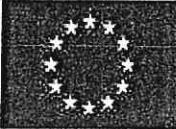
#### Preliminary data:

A previous single-center study (Massironi et al. PMID: 36436191) found that patients with MEN -1/ZES generally have better overall survival and longer progression-free survival than Sp-ZES patients and that MEN -1/ZES patients respond better to treatment with somatostatin analogs (SSAs). These results provide further evidence for a more conservative management approach for MEN -1/ZES patients.

To address the gap in knowledge, a multicenter study including all centers facing patients with ZES in Italy could be very useful. The aim of the study is to enroll a larger number of patients and to compare the clinical features, tumor biological characteristics, genetic mutations, clinical outcomes, and feasibility of different strategies in MEN -1/ZES and sporadic ZES patients. In this way, the study should highlight important differences in the clinical characteristics of these patients that could help contribute to more effective management strategies.

### Description and distribution of activities of each operating unit

The lead operating unit (UO1) is responsible for the study design, adherence to ethical standards, management, and control of the submitted data. This unit will receive data from the operating unit responsible for patient recruitment and data collection and perform quality checks to ensure data accuracy and completeness. The PI, as the lead researcher, will oversee data collection. The UO1 will be responsible for data management and statistical analyzes. After the first year of

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083</p>	<p><b>Call section:</b> Tumori Rari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara</p>

data collection and semiannually thereafter, the lead center will perform the main descriptive statistical analyzes. These analyzes will examine the distribution of included cases by hospital of origin, gender, age, neoplasm characteristics, treatments, and follow-up.

The gastroenterologist from UO2 has specialized expertise in performing and interpreting endoscopic procedures in ZES patients, providing insights into endoscopic findings, evaluating the extent and severity of ZES-related gastrointestinal disease.

The experienced Endocrinologist from UO3 will have extensive experience in managing patients with MEN-1 and in-depth knowledge of the genetic and clinical aspects of the disease. He will play a crucial role in the project, contributing his expertise in MEN-1 syndrome and genetic features. His responsibilities will include assessing patients, collecting genetic data and helping to develop personalized management strategies. He may use his expertise in genetic analysis and molecular biology techniques to profile and characterize MEN-1 patients. Furthermore, he may also eventually be able to test for novel mutations associated with MEN-1 by using advanced molecular techniques and collaborating with the team. In addition, he has experience to construct genealogic trees of MEN-1 patients in Italy.

UO4 will actively participate in patient recruitment, data collection, and analysis. In particular, UO4's endocrinologists will contribute extensive experience and expertise in clinical and basic research in the field of endocrine-related cancers. They will contribute to patient assessment, data collection, and analysis, particularly related to hormone levels, biomarkers, and endocrine aspects of ZES. Their responsibilities will include assessing and interpreting hormone levels, analyzing biomarkers, and contributing to data interpretation. Their fresh perspective and knowledge of endocrinology will enrich the results of the project. In addition, a young biotechnologist from UO4 will likely assist with laboratory-related activities, perform genetic analyzes, contribute to data interpretation, and implement advanced techniques and methods for the study. All operating units will work closely together and take a multidisciplinary approach to ensure comprehensive patient assessment, data collection, analysis, and interpretation. This collaboration will provide a comprehensive understanding of ZES and MEN-1/ZES and lead to better treatment strategies and patient outcomes.

The UO1, together with the others, will be responsible for dissemination and communication and will be tasked with disseminating study findings to scientific societies, patient groups, and other stakeholders. The leading unit will prepare scientific publications, conference presentations, and other materials to share the study results and support the development of tailored management strategies for ZES patients.

## 5.4 Specific Aims and Experimental Design


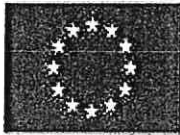
### Specific aim 1

The project is designed as a longitudinal, prospective/retrospective, non-interventional observational study and aims to build a national database of ZES patients in Italy with data from a large patient population that includes Italian islands, including both sporadic and MEN-1-related cases, and to collect data on clinical, biochemical, histological, and imaging features.

The hypothesis of this study is to compare the clinical features of sporadic ZES and MEN-1/ZES patients, including age at diagnosis, tumor size and grade, metastatic spread, response to somatostatin analogs (SSAs), overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

The hypothesis of this study is to explore whether MEN-1/ZES patients have a different prognosis than Sp-ZES patients, whether there are differences in their pharmacological response to treatments, and if can be managed differently.

As the disease is of multidisciplinary interest, different specialist units are involved in the project to ensure the successful completion of the project. The team includes physicians such as gastroenterologists, who usually face these patients at diagnosis, endocrinologists, who have more experience with multiple endocrine neoplasia 1 (MEN -1) and therapies with somatostatin analogs, and oncologists, who are more familiar with other therapies and in the evaluation of the objective response to therapies. Collaboration between these units is essential to ensure that this research is comprehensive and that the findings can be effectively translated into clinical practice. The inclusion of multiple perspectives also ensures that our research addresses the most pressing questions and concerns related to the disease. Ultimately, this collaborative

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083</p>	<p><b>Call section:</b> Tumori Rari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara</p>

approach will allow us to make significant advances in the diagnosis, treatment, and management of the disease and improve patient outcomes.

### Specific aim 2

Moreover, we aimed to identify genetic variants or biochemical markers (such as serum gastrin or NET-test®) associated with disease progression and treatment response and to investigate their utility in predicting clinical outcomes, guiding treatment decisions, and tailoring personalized treatment strategies.

In addition, we recognized the potential to build a prognostic model for Zollinger-Ellison syndrome (ZES) using machine learning or artificial intelligence (AI) techniques that have demonstrated their capabilities in analyzing complex datasets and extracting meaningful patterns and associations. By leveraging the power of these advanced computational methods, we aimed to develop a predictive model that integrates genetic variants, biochemical markers, and other relevant clinical features to accurately predict disease progression and treatment response in ZES patients. This model has the potential to help clinicians make evidence-based decisions, optimize treatment plans, and improve patient outcomes.

Integrating machine learning or AI into the development of a prognostic model for ZES represents an innovative approach in the field of precision medicine and ultimately could allow for a more precise and individualized approach to managing ZES patients, leading to improved outcomes and patient care.

### Specific aim 3


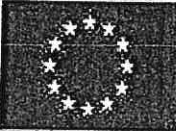
Finally, we aimed to develop tailored management strategies for each patient based on their clinical characteristics, response to treatment, and other factors, and disseminate these strategies among specialists dealing with ZES patients.

### Experimental design aim 1

1. A cohort of patients diagnosed with Zollinger-Ellison syndrome will be recruited from multiple healthcare centers. The cohort will include both sporadic ZES patients and those with MEN-1/ZES.
2. Relevant clinical, biochemical, histological, and imaging data will be collected from medical charts, patient records, and laboratory reports. This will include demographic information, age at diagnosis, tumor size, presence of metastases, surgical interventions, treatment modalities (e.g., somatostatin analogs), and survival data.
3. The collected data will be analyzed to identify and compare the clinical features between sporadic ZES and MEN-1/ZES patients. Statistical analysis techniques, such as univariate and multivariate analysis, will be employed to determine associations, differences, and trends between the two groups.
4. The primary outcome measures will include overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and treatment response. These measures will be assessed and compared between sporadic ZES and MEN-1/ZES patients to evaluate differences in prognosis and treatment outcomes.
5. Appropriate statistical tests, such as chi-square tests, t-tests, or regression analysis, will be employed to analyze the data and identify significant associations or differences. Survival analysis methods, such as Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazards models, may be utilized to assess survival outcomes.
6. The findings from Experimental Design Aim 1 will provide insights into the clinical characteristics, disease course, and treatment responses of sporadic ZES and MEN-1/ZES patients. These results will contribute to a better understanding of the differences and similarities between the two groups, potentially guiding more tailored management strategies for each patient population.

### Experimental design aim 2

1. Genetic analysis will be conducted to identify genetic variants and mutations associated with ZES. The genetic data will be analyzed to identify potential correlations between specific genetic variations and disease progression.
2. The study will assess the levels of specific biochemical markers, such as serum gastrin or NET-test®, in ZES patients. These markers will be measured and analyzed to evaluate their utility in predicting disease progression and treatment response. The relationship between marker levels and clinical outcomes will be explored.
3. Statistical analysis will be performed to determine the associations between genetic variants, biochemical markers, and

 <p><b>Ministero della Salute</b>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

clinical outcomes. This may involve regression analysis, correlation analysis, or other appropriate statistical tests. The analysis will aim to identify significant markers or genetic variations that can predict disease progression or treatment response.

4. Based on the identified genetic and biochemical markers, a prognostic model may be developed to predict disease progression and treatment outcomes in ZES patients. This model can aid in personalized treatment decisions and risk stratification for patients.

### Experimental design aim 3

1. Patients will be followed up over an extended period to assess the durability of treatment response, disease recurrence rates, survival outcomes, and quality of life measures. Follow-up visits may include regular clinical evaluations, laboratory tests, imaging studies, and patient-reported outcomes.
2. Comparative Analysis: The collected data will be analyzed to compare the long-term outcomes and impact of different treatment modalities in ZES patients. This may involve assessing survival rates, progression-free survival, symptom control, treatment-related complications, and overall quality of life measures.
3. Statistical Analysis: Statistical analysis, such as survival analysis, regression analysis, or other appropriate tests, will be conducted to identify significant differences in outcomes between treatment groups. Factors such as treatment modality, disease characteristics, and patient demographics may be included as covariates in the analysis.
4. The findings from Experimental Design Aim 3 will provide insights into the long-term outcomes and effectiveness of different management and treatment modalities in ZES patients. This information can guide treatment decisions, help optimize treatment strategies, and improve patient care.

### Picture to support preliminary data


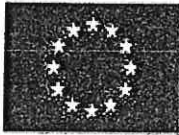
Figures.docx

### Hypothesis and significance

The hypothesis of this study is that MEN-1/ZES patients have a distinct clinical phenotype and more indolent disease course than Sp-ZES patients, and can be managed more conservatively with medical therapy than with surgery.

Significance: Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare disorder characterized by gastrin-secreting tumors known as gastrinomas, which result in hypersecretion of gastric acid and consequent peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux, and diarrhea. Gastrinomas associated with ZES may occur sporadically (Sp) or as part of the inherited syndrome of multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1). The diagnosis and management of ZES is complex and requires a multidisciplinary approach. Currently, MEN-1-related gastrinomas are treated in the same way as sporadic ones, but it remains unclear whether familial forms of the disease have a distinct clinical phenotype or disease course, due only to a different clinical presentation at an earlier age or also to a different tumor biology. In addition, the optimal management strategy for MEN-1/ZES patients is not well defined, and it is unclear whether they can be managed differently from the sporadic ones or whether medical therapy with somatostatin analogs and proton pump inhibitors may be a viable alternative to surgery. The significance of this project lies in its potential to improve our understanding of ZES and develop more effective and personalized management strategies for patients with ZES, particularly those with MEN-1-related gastrinomas. By establishing a national database of ZES patients in Italy, collecting data on clinical, biochemical, histological, and imaging characteristics, and comparing the clinical features of sporadic ZES and MEN-1/ZES patients, this project aims to identify key differences in the clinical characteristics of these patients, which could help inform more effective management strategies. In addition, by evaluating the utility of a more conservative medical management approach, this project may help reduce the burden of surgery on patients and improve outcomes for those with MEN-1-related gastrinomas. The results of this project have important clinical implications for the management of patients with ZES related or not with MEN-1 and may clarify if MEN-1/ZES patients should be managed differently from Sp-ZES patients. Furthermore, this project has the potential to advance our understanding of ZES and may contribute to the development of new diagnostic tools, potential genetic variants and biomarkers associated with disease progression and treatment response, and other topics related to the disease.

Sent date: 10/07/2023 16.15

 <p><b>Ministero della Salute</b>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 5.5 Methodologies and statistical analyses

### Methods of data collection

The data will be collected prospectively using an electronic data collection sheet (e-CRF), both with new diagnoses and during follow-up visits with already acquired diagnoses. The study duration is 2 years, and patients will be recruited from December 2023 to September 2025, with a minimum follow-up period of 3 months (end of the study: December 2025). The following steps will be undertaken:



1. Patient Recruitment (from December 2023 to September 2025): Patients diagnosed with Zollinger-Ellison syndrome (ZES) will be identified and recruited from multiple healthcare centers in Italy. Recruitment strategies will include collaboration with gastroenterology and endocrinology departments, referral networks, and engagement with patient support groups.
  - Informed Consent: Informed consent will be obtained from each participating patient or their legal guardians. Patients will have the opportunity to ask questions before providing consent.
  - Data Collection Forms: Standardized data collection forms will be developed to capture relevant information, including demographic details, medical history, laboratory results, radiological imaging findings, pathology reports, treatment regimens, and follow-up data. These forms will ensure consistent data collection across all participating centers.
  - Medical Records Review: Detailed review of medical records will be conducted to extract pertinent clinical information. This will involve gathering data on symptoms, duration of symptoms, diagnostic tests performed, treatment history, and response to interventions.
  - Genetic Analysis: Genetic testing will be performed to identify MEN-1 mutations and other relevant genetic variants in MEN-1/ZES patients. This will involve collecting blood or tissue samples from eligible patients, which will then undergo genetic sequencing and analysis using established protocols.
  - Biochemical Marker Assessment: Serum samples will be collected from patients to measure biochemical markers, such as serum gastrin levels. These markers will provide insights into disease activity, treatment response, and potential prognostic implications.
  - Routine Laboratory tests will be performed by means of standard methods routinely used in each clinical center. Investigators will provide the normal range of values according to the laboratory of the participating Center.
2. Follow-up and Data Updates (from February 2024 to November 2025): Patients will be followed up at regular intervals to monitor disease progression, treatment response, and long-term outcomes. Updates on clinical status, treatment changes, and subsequent test results will be recorded to maintain a comprehensive and up-to-date dataset.
3. Data Quality Control: Quality control measures will be implemented to ensure data accuracy and reliability. Regular audits, data validation checks, and adherence to standardized protocols will be carried out to minimize errors and maintain data integrity.
4. An interim analysis will be conducted in December 2024 after 1 year of recruitment
5. Data Analysis (from November 2025 to December 2025)

In addition, an ancillary optional study will be performed in a subset of patients of MEN1-ZES, to test and found possible novel mutations in the patient's MEN1 gene.

By employing these robust methods of data collection, we aim to generate a comprehensive and high-quality dataset that will serve as a valuable resource for analysis, interpretation, and the development of evidence-based management strategies for ZES patients.

### Statistic plan

Based on the estimated annual incidence rate of 1-2 cases per million individuals, even in a multicentric Italian study focusing on Zollinger-Ellison Syndrome (ZES), the estimated sample size may still be relatively small (estimated to be 100 cases) due to the rarity of the condition. However, the inclusion of multiple centers across Italy can help maximize patient recruitment and improve the representativeness of the sample.

 <p><b>Ministero della Salute</b>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

The Statistical Plan outlines the procedures and methods that will be employed to analyze the collected data and derive meaningful statistical insights. The following steps will be undertaken:

**Data Preparation:** Prior to analysis, the collected data will undergo thorough cleaning and preparation. This includes addressing missing data, handling outliers, and ensuring consistency and accuracy across variables. Data cleaning techniques will be applied to minimize potential biases and errors.

**Descriptive Statistics:** Descriptive statistics will be calculated to summarize the characteristics of the study population, including demographic information, clinical features, and treatment modalities. Measures such as mean, median, standard deviation, and frequency distributions will be utilized to provide a comprehensive overview of the data.

**Comparative Analysis:** Comparative analyses will be conducted to assess the differences between various patient groups, including sporadic ZES and MEN-1/ZES patients. Statistical tests, such as t-tests, chi-square tests, or non-parametric equivalents, will be employed depending on the nature of the variables being compared. These analyses will identify significant associations, differences, or similarities between the groups.

**Survival Analysis:** Survival analysis techniques, such as Kaplan-Meier survival curves and Cox regression models, will be employed to evaluate overall survival and progression-free survival in both sporadic ZES and MEN-1/ZES patients. These analyses will provide insights into the long-term outcomes and prognostic factors associated with the disease.

**Genetic and Biochemical Marker Analysis:** Genetic and biochemical marker data will be analyzed to identify any associations with disease progression, treatment response, or prognostic implications. Statistical methods, such as logistic regression or correlation analyses, will be employed to examine the relationships between these variables and clinical outcomes.

**Prognostic Model Development:** If feasible, a prognostic model may be developed using machine learning or statistical modeling techniques. This model will incorporate relevant variables, including genetic variants, biochemical markers, and clinical characteristics, to predict disease progression and treatment response in ZES patients. Model performance and validation will be assessed using appropriate metrics and cross-validation techniques.


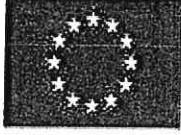
**Statistical Software:** Statistical analyses will be conducted using appropriate statistical software packages, such as SPSS, SAS, and Graph Pad Prism5. These tools will facilitate data manipulation, statistical calculations, and visualization of results.

The Statistical Plan aims to apply rigorous statistical methods to analyze the collected data, uncover significant findings, and provide valuable insights into the clinical features, prognostic factors, and treatment response in ZES patients. The analyses will be performed in accordance with best practices in statistical analysis and will adhere to relevant statistical guidelines and standards.

### Statistical analysis

The Statistical Analysis section outlines the main statistical techniques and analyses that will be employed to investigate the research questions and objectives of the study. The following are the key statistical analyses that will be conducted:

- 1. Descriptive Statistics:** Descriptive statistics will be computed to summarize the characteristics of the study population. Measures such as mean, median, standard deviation, and frequency distributions will be used to provide a comprehensive overview of the demographic, clinical, and laboratory variables.
- 2. Comparative Analysis:** Comparative analyses will be performed to assess the differences between different patient groups, specifically sporadic Zollinger-Ellison syndrome (ZES) and MEN-1/ZES patients. Statistical tests such as t-tests, chi-square tests, or non-parametric equivalents will be used to evaluate differences in clinical features, genetic variants, biochemical markers, or treatment responses between the groups.
- 3. Survival Analysis:** Survival analysis techniques, such as Kaplan-Meier survival curves and Cox regression models, will be employed to assess overall survival and progression-free survival. These analyses will examine the impact of various factors, such as patient characteristics, genetic variants, and treatment modalities, on survival outcomes in ZES patients.
- 4. Genetic and Biochemical Marker Analysis:** Genetic and biochemical marker data will be analyzed to identify associations with disease progression, treatment response, or prognostic implications. Statistical methods such as logistic regression or correlation analyses will be used to assess the relationships between these variables and clinical outcomes.

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083</p>	<p><b>Call section:</b> Tumori Rari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara</p>

5. **Prognostic Model Development:** If feasible, a prognostic model may be developed using machine learning or statistical modeling techniques. This model will integrate relevant variables, including genetic variants, biochemical markers, and clinical characteristics, to predict disease progression and treatment response in ZES patients. Model performance and validation will be assessed using appropriate metrics and cross-validation techniques.

6. **Multivariate Analysis:** Multivariate analyses, such as multivariable regression or multivariate analysis of variance (MANOVA), may be employed to explore the joint effects of multiple variables on clinical outcomes. These analyses will help identify independent predictors and potential confounding factors that influence disease progression or treatment response.

7. **Sensitivity Analysis:** Sensitivity analyses will be conducted to assess the robustness and reliability of the findings. This includes examining the impact of missing data, outliers, or variations in statistical assumptions on the results, and performing additional analyses to address potential limitations.

8. **Statistical Software:** Statistical analyses will be performed using appropriate statistical software packages, such as SPSS, SAS, and Graph Pad Prism5. These tools provide a range of statistical functions and algorithms to facilitate data manipulation, hypothesis testing, and result visualization.

The Statistical Analysis section emphasizes the use of rigorous statistical methods to analyze the data collected in the study. By applying appropriate statistical techniques, the analysis aims to provide meaningful insights into the associations between variables, identify prognostic factors, and contribute to the development of evidence-based management strategies for ZES patients.

#### Timing of analysis data

The study will encompass multiple phases with varying durations to capture relevant data and ensure comprehensive analysis. The timing of analysis data will include the following components:


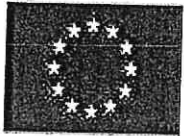
1. **Duration of Enrollment (From December 2023 to September 2025):** Patients diagnosed with Zollinger-Ellison syndrome (ZES) will be identified and recruited from multiple healthcare centers across the country. Recruitment strategies will include collaboration with gastroenterology and endocrinology departments, referral networks, and engagement with patient support groups.
2. **Follow-Up Duration (from February 2024 to November 2025):** This phase involves regular assessments, laboratory tests, imaging studies, and clinical evaluations to track patient progress and gather relevant data. Patients will be followed up at regular intervals to monitor disease progression, treatment response, and long-term outcomes. Updates on clinical status, treatment changes, and subsequent test results will be recorded to maintain a comprehensive and up-to-date dataset and to capture comprehensive information regarding disease course, treatment outcomes, and overall survival.
3. **Data Quality Control:** Quality control measures will be implemented to ensure data accuracy and reliability. Regular audits, data validation checks, and adherence to standardized protocols will be carried out to minimize errors and maintain data integrity.
4. **An interim analysis will be conducted in December 2024 after 1 year of recruitment to assess the gathered data and evaluate preliminary results.** These analysis points allow for periodic review, ensuring data quality and providing an opportunity to make adjustments to the study design, recruitment strategies, or data collection methods if necessary.
5. **Data Analysis (from November 2025 to December 2025)**

#### 5.6 Expected outcomes

Several important outcomes are expected from the research project:

1. **Enhanced Understanding:** the project will provide a comprehensive understanding of the clinical features, genetic variations, and response to treatment in patients with Zollinger-Ellison syndrome (ZES), both sporadic cases and those associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN -1). This better understanding will contribute to improved disease diagnosis, prognosis, and management strategies.
2. **Longitudinal patient data:** The prospective collection of data over a period of 5 years, with a minimum follow-up period of



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083</p>	<p><b>Call section:</b> Tumori Rari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara</p>

- 1 year, will enable the analysis of long-term trends and outcomes. This longitudinal data will offer valuable information about the effectiveness of interventions and the overall prognosis of patients.
- 3. Identification of patterns and correlations:** By analyzing the collected data, the study aims to identify patterns, correlations, and potential risk factors associated with patient diagnoses and treatment outcomes. These findings can aid in the development of personalized treatment approaches and improve overall patient outcomes.
  - 4. Tailored Management Approaches:** By identifying differences in clinical presentation, response to treatment, and long-term outcomes between sporadic ZES and MEN -1-associated ZES, the project will enable the development of tailored management approaches. This will help optimize treatment plans, improve patient outcomes, and potentially reduce healthcare costs.
  - 5. Prognostic and predictive tools:** research aims to identify genetic variations, biomarkers, and other factors that can serve as prognostic indicators and predict response to treatment in ZES. The development of prognostic and predictive tools will facilitate personalized treatment decisions and enable more precise and effective patient care.
  - 6. Improved patient outcomes:** The results of the project will ultimately contribute to improved treatment outcomes in ZES. By understanding the factors that influence disease progression, treatment response, and overall prognosis, healthcare providers can optimize treatment strategies, improve symptom control, and enhance the quality of life for ZES patients.
  - 7. Dissemination of Knowledge:** Research findings will be disseminated through scientific publications and presentations at conferences so that the broader medical community can benefit from the findings. This will promote knowledge sharing, foster collaborations, and stimulate further research in the field of Zollinger-Ellison syndrome.


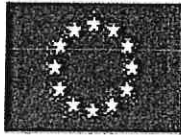
### 5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

- 1. Data collection challenges:** There may be difficulties in collecting complete and accurate data from patients, potentially leading to missing or inconsistent data. This can affect the reliability and validity of the study findings.
- 2. Due to the rarity of Zollinger-Ellison Syndrome and this specific subgroup of patients,** there is a potential risk of lower participation and engagement from expert Centers. This may be attributed to the limited number of eligible patients available for recruitment, making it challenging to meet the desired sample size for a comprehensive analysis.
- 3. Patient attrition:** Some patients may drop out or be lost to follow-up during the study period, leading to incomplete data sets and potential bias in the analysis.

Possible problems and solutions:

- 1. Data collection challenges:** Clear instructions and training should be provided to the study staff involved in data collection to ensure consistent and accurate data collection. Regular monitoring and quality checks can help identify and address any issues promptly.
- 2. Emphasizing the value of contributing to the advancement of knowledge in this rare condition can help motivate participation from expert centers and ensure a more representative sample of patients.** Additionally, providing support and resources to centers, such as dedicated research personnel or funding assistance, can incentivize their involvement in the study. Given ITANET members' involvement, it is expected that there will be a high level of participation and engagement from Italian centers specializing in the treatment of Neuroendocrine Tumors (NETs), particularly those in the Zollinger-Ellison Syndrome (ZES) field. Although ITANET is a small organization, it boasts highly active members who are dedicated to advancing research and knowledge in the field of NETs.
- 3. Patient attrition:** Efforts should be made to maintain patient engagement and adherence throughout the study. Regular communication, reminders, and incentives can help reduce attrition rates. Additionally, strategies such as using backup contact information or conducting follow-up visits at convenient times or locations can minimize loss to follow-up. By proactively addressing these risks, implementing appropriate solutions, and closely monitoring the data collection process, the study can mitigate potential problems and ensure the integrity and reliability of the findings.

### 5.8 Significance and Innovation

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083</p>	<p><b>Call section:</b> Tumori Rari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara</p>

The following points highlight the strength of the study:


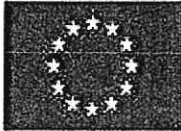
- The focus on patients with ZES represents a rare and distinct subgroup within the broader spectrum of NETs. This targeted investigation allows for a deeper understanding of the specific challenges, treatment approaches, and outcomes associated with ZES, with the potential to directly impact clinical practice and patient care in this rare condition
- By prospectively collecting data over a period of 2 years and including both new diagnoses and follow-up visits, the study can capture a comprehensive longitudinal view of patient outcomes and identify patterns that may not be apparent in cross-sectional or retrospective studies
- The minimum follow-up period of 3 months, along with the possibility of extending it beyond the study duration, provides a unique opportunity to assess the long-term outcomes and prognosis of ZES patients.
- The planned interim analysis after 1 year demonstrates the study's adaptive and dynamic approach.

## 5.9 Bibliography

1. Massironi S, Rossi RE, Laffusa A, Eller-Vainicher C, Cavalcoli F, Zilli A, Ciafardini C, Sciola V, Invernizzi P, Peracchi M. Sporadic and MEN1-related gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: differences in clinical characteristics and survival outcomes. *J Endocrinol Invest.* 2023;46:957-965. doi: 10.1007/s40618-022-01961-w. Epub 2022 Nov 27. PMID: 36436191; PMCID: PMC10105668.
2. Massironi S, Cavalcoli F, Elvevi A, Quatrini M, Invernizzi P. Somatostatin analogs in patients with Zollinger Ellison syndrome (ZES): an observational study. *Endocrine.* 2022;75:942-948. doi: 10.1007/s12020-021-02915-7. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34716542
3. Chatzipanagiotou O, Schizas D, Vailas M, Tsoli M, Sakarellos P, Sotiropoulou M, Papalambros A, Felekouras E. All you need to know about gastrinoma today | Gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: A thorough update. *J Neuroendocrinol.* 2023;35:e13267. doi: 10.1111/jne.13267. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37042078.
4. Mortellaro VE, Hochwald SN, McGuigan JE, Copeland EM, Vogel SB, Grobmyer SR. Long-term results of a selective surgical approach to management of Zollinger-Ellison syndrome in patients with MEN-1. *Am Surg.* 2009;75:730-3. PMID: 19725300
5. Price TN, Thompson GB, Lewis JT, Lloyd RV, Young WF. Zollinger-Ellison syndrome due to primary gastrinoma of the extrahepatic biliary tree: three case reports and review of literature. *Endocr Pract.* 2009;15:737-49. doi:10.4158/EP09022.RAR. PMID: 19491075
6. Guarnotta V, Martini C, Davi MV, Pizza G, Colao A, Faggiano A; NIKE group. The Zollinger-Ellison syndrome: is there a role for somatostatin analogues in the treatment of the gastrinoma? *Endocrine.* 2018;60:15-27. doi: 10.1007/s12020-017-1420-4. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29019150

## 5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

1. From December 2023 to September 2025: Patient Recruitment Phase. An Initial Payment is expected to provide funding for project setup, e-CRF, infrastructure, and initial recruitment efforts
2. December 2024: Interim Analysis to evaluate recruitment progress, and make adjustments. A second payable milestone is identified to perform the analysis and disseminate preliminary results
3. November 2025: Completion of the study's data collection phase
4. November 2025-December 2025: Data Analysis Phase. A third payable milestone is identified to provide specific analysis and perform the ancillary optional study to test possible novel mutations in the MEN1 gene.
5. From December 2025: Manuscript Preparation. A final payable milestone is identified to complete manuscript preparation and publication costs
6. Publication and Dissemination: presentations at scientific conferences and submission of the manuscript to a peer-reviewed scientific journal for publication

 <p><b>Ministero della Salute</b>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

### Milestones 12 month



These milestones within the first year provide a framework for monitoring and evaluating progress, ensuring that the study stays on track and any necessary adjustments can be made in a timely manner.

- 1. Study Protocol Finalization:** Within the first 3 months, the study protocol should be finalized, incorporating any necessary revisions or refinements based on feedback from the research team, ethical considerations, and regulatory requirements.
- 2. Ethics Committee Approval:** Obtaining approval from the relevant ethics committee or institutional review board (IRB) within the first 4 months ensures compliance with ethical guidelines and ensures the study can proceed with patient recruitment and data collection.
- 3. Define the number of participating Centers:** By the end of the 6th month, participating centers should be selected, and activated for completing electronic data collection sheets, and to adhere to study protocols.
- 4. Patient Recruitment Initiation:** Patient recruitment should commence within the first 6 months, aiming to enroll a significant number of eligible patients with new diagnoses and those with already acquired Zollinger-Ellison Syndrome (ZES) diagnoses.
- 5. Research Collaboration:** The 12-month milestone would also involve continued collaboration with external research partners, such as other healthcare institutions or academic centers. This collaboration may include data sharing, exchange of expertise, and joint analysis of pooled data, contributing to a more comprehensive understanding of ZES.
- 6. Data Quality Assurance:** Regular data quality checks should be implemented throughout the first 12 months, ensuring the integrity and reliability of the data collected.
- 7. Interim analysis:** At the end of the 12th month, a comprehensive progress report should be prepared, highlighting the achievements, challenges, and steps taken to address any issues encountered during the initial phase of the study.
- 8. Following the analysis of the preliminary results at 12 months,** the dissemination of these findings will begin through scientific papers and conference presentations. This process aims to share the initial insights and outcomes of the research with the wider scientific community, promoting knowledge exchange, stimulating discussions, and facilitating further collaborations. The dissemination of preliminary results allows for early engagement and feedback, contributing to the ongoing refinement and advancement of the research in Zollinger-Ellison syndrome (ZES).

### Milestones 24 month

Milestones at 24 months mark an important stage in the research project, considering the study's completion within a two-year timeframe. These milestones may include:

- 1. Data Collection:** By the 24-month mark, the collection of relevant clinical, genetic, and biochemical data from Zollinger-Ellison syndrome (ZES) patients would ideally be completed. This includes comprehensive patient profiles, treatment modalities, laboratory results, genetic sequencing data, and other pertinent information.
- 2. Sample Collection and Analysis:** The collection, processing, and analysis of these samples would be well underway, with a substantial portion of the samples already processed and analyzed.
- 3. Data Analysis:** The 24-month milestone would signify substantial progress in data analysis. Statistical analyses, including comparisons of clinical features, genetic variants, treatment responses, and long-term outcomes, would be in progress or nearing completion. Researchers would be working on interpreting the results and drawing meaningful conclusions.
- 4. By reaching these milestones at 24 months,** the research project would be finalized, analyzed, and at least 1 manuscript would be prepared for publication
- 5. The preliminary results of the research project are expected to have been widely disseminated in the preceding months,** contributing to the scientific community's knowledge and understanding of Zollinger-Ellison syndrome (ZES). Following the completion of the full study, the dissemination of the comprehensive results will commence, further sharing valuable insights, findings, and implications with healthcare professionals, researchers, and relevant stakeholders. This dissemination process aims to maximize the impact of the research, facilitate collaborations, and foster advancements in the field of ZES.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083</p>	<p><b>Call section:</b> Tumori Rari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara</p>

**Gantt chart**

gantt\_project.xlsx

**5.11 Equipment and resources available**

**Facilities Available**

The research project will benefit from a range of equipment and resources that are essential for conducting a comprehensive study on Zollinger-Ellison syndrome (ZES). The participating institutions, including UO1, UO2, UO3, and UO4, possess state-of-the-art facilities and infrastructure to support various aspects of the research and for clinical management of these patients. These facilities include well-equipped laboratories for genetic analysis (UO1), histopathology, and biochemical marker testing. The institutions also have access to advanced imaging technologies such as MRI, CT scans, and endoscopic equipment, which will aid in the collection of clinical data and tumor characterization. Additionally, the research team will have access to electronic health record systems, data management tools, and secure servers for efficient data storage and retrieval. The availability of such equipment, resources, and collaborative partnerships will enable the research team to conduct a thorough investigation into ZES, analyze the collected data effectively, and draw meaningful conclusions that contribute to the understanding and management of the disease.

**Subcontract**

The research project recognizes subcontracting specific tasks to ensure efficient handling of certain aspects. One such subcontracting requirement is related to the transportation and delivery of blood samples collected from participants. This entails partnering with specialized logistics providers who have expertise in the safe and timely transport of biological samples, adhering to all relevant regulations and ensuring the integrity of the samples during transit. Additionally, subcontracting may be necessary for the implementation of secure software systems that facilitate the transmission and storage of research data. Collaborating with trusted software developers and providers will ensure the establishment of robust data management infrastructure, including secure servers, encryption protocols, and data transfer mechanisms. This will help safeguard participant confidentiality and privacy while enabling efficient and reliable data exchange among research team members.

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


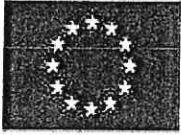
The secondary collaborator researchers involved in this project bring unique expertise and perspectives that complement and synergize with each other.

The young gastroenterologists involved in UO2 have expertise in the management of acid-related esophago-gastric diseases, including peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux, which are common complications of ZES. Her expertise in endoscopic techniques and the interpretation of endoscopic findings will be invaluable in evaluating the extent and severity of ZES-related gastrointestinal disease and monitoring the response to medical therapy.

The endocrinologist from UO3 and OU4 has extensive experience in managing patients with MEN-1 and are well-versed in the genetic and clinical aspects of the disease. This expertise will be critical in establishing a national database, including Islands, of ZES patients and collecting data on clinical and genetic characteristics, as well as in interpreting the results of the study. In addition, a young biotechnologist from UO4 will likely assist with laboratory-related activities, analyze genetic variants, contribute to data interpretation, and implement advanced techniques and methods for the study.

The oncologist's expertise from UO1 in the management of neuroendocrine tumors will be critical in the interpretation of histopathology and imaging studies, including CT and MRI scans, to correctly evaluate the extent and progression of the disease. Moreover, the oncologist is familiar with evaluating the response to medical therapy.

Together, the complementary expertise of the primary and secondary researchers will enable a comprehensive and multidisciplinary approach to the study of ZES, which is essential for improving our understanding of this rare and complex disease and developing more effective management strategies. The synergy between the collaborators will facilitate the interpretation of the results, the identification of potential genetic variants and circulating biomarkers, and the development

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083</p>	<p><b>Call section:</b> Tumori Rari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara</p>

of new diagnostic and prognostic tools and therapeutic interventions, ultimately improving outcomes for patients with ZES.

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

#### What is already known about this topic?

Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare disease characterized by gastrin-secreting tumors, called gastrinoma, which result in peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux, and diarrhea. Gastrinoma may occur sporadically (Sp) or as part of the inherited syndrome of multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1). Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare and complex disease that requires a multidisciplinary approach to diagnosis and management. Despite its rarity, the disease has significant implications for patient health and quality of life, as well as on the health care system.

In a previous study (Massironi et al. PMID: 36436191), we observed that patients with MEN-1/ZES generally had better overall survival and progression-free survival than Sp-ZES patients and that MEN-1/ZES patients had a better response to somatostatin analogs (SSAs) treatment. These findings provide further evidence to support a more conservative management approach for MEN-1/ZES patients.

#### Details on what is already known about this topic

ZES is a rare disorder characterized by gastrinoma leading to excessive production of gastric acid, which in turn results in peptic ulcers, gastroesophageal reflux, and diarrhea. While sporadic cases of ZES are well documented, there are limited data on the comparative clinical features and management of ZES associated with MEN-1.

Existing knowledge suggests that MEN-1/ZES patients have a distinct clinical presentation and possibly different tumor biology compared with sporadic ZES cases. Recent studies have shown that MEN-1/ZES patients tend to have better overall survival and progression-free survival compared to sporadic ZES patients. Moreover, MEN-1/ZES patients show a more favorable response to somatostatin analogs (SSAs). Currently, MEN-1-related ZES are managed similarly to sporadic ones, but it is uncertain whether MEN-1/ZES patients should be treated more conservatively or have different surgical indications.

#### What this research adds?

As a follow-up to our recent single-center study, this project aimed to address this knowledge gap by conducting a multicenter study in all centers facing patients with ZES in Italy. The study should enroll a larger number of patients and compare the clinical features of MEN-1/ZES and sporadic ZES patients. We will evaluate the clinical, biochemical, histological, and imaging characteristics of MEN-1-related gastrinomas as well as the sporadic ones.


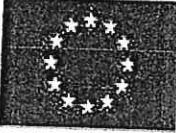
Moreover, by leveraging the power of advanced computational methods, we aimed to develop a predictive model that integrates genetic variants, biochemical markers, and other relevant clinical features to accurately predict disease progression and treatment response in ZES patients. This model has the potential to help clinicians make evidence-based decisions, optimize treatment plans, and improve patient outcomes.

#### Details on what this research adds

This research project contributes significant advancements to the existing knowledge of ZES and its management. By conducting a multicentric study with a larger patient cohort, the research adds valuable insights into several aspects of ZES, by providing comprehensive insights into clinical features, genetic variations, treatment responses, and long-term outcomes of both sporadic and ZES associated with MEN-1, to identify the most effective treatment options and optimize therapeutic strategies for improved patient outcomes. Finally, the research project explores the potential for developing prognostic models based on genetic variations, biomarkers, and other clinical parameters that can help tailor treatment decisions, optimize patient management, and advance precision medicine approaches in both sporadic ZES and MEN-1/ZES.

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

The project's multidisciplinary approach, involving experts in endocrinology, gastroenterology, oncology, and biotechnologists, will provide a comprehensive understanding of the disease and its management. Undertaking a large-

 <p><b>Ministero della Salute</b>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

scale longitudinal study encompassing multiple centers nationwide to establish a comprehensive national database of ZES patients, could facilitate the collection of data on the clinical and genetic features of the disease, as well as on treatment outcomes and long-term prognosis. This will have translational relevance, as this information will be critical in guiding clinical decision-making. By improving our understanding of this rare and intricate disease, we aim to implement more effective tailored management strategies, promote interdisciplinary collaboration, optimize patient care, reduce healthcare costs, and ultimately improve the overall clinical outcomes and long-term prognosis of individuals affected by ZES.


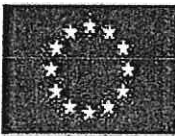
**Details on what are the implications for public health, clinical practice, patient care**

The research project has significant practical public health implications:

1. Understanding the differences between sporadic ZES and MEN -1-associated ZES in terms of treatment response and long-term outcomes will enable the development of tailored treatment approaches. This personalized approach will lead to better symptom control, fewer complications (such as gastrointestinal bleeding), and treatment-related side effects.
2. Translational impact: by improving our understanding, healthcare providers can deliver high-quality care to ZES patients across healthcare settings, reducing healthcare costs and ultimately improving clinical outcomes and the long-term prognosis of ZES patients.
3. Guideline development and standardization to promote consistent and evidence-based practices
4. Knowledge Dissemination and Education

In conclusion, these practical implications have the potential to positively impact public health, optimize clinical practice, and improve patient outcomes in ZES.

Copia non utilizzabile

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

## 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	600.000,00	0,00	600.000,00	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	203.197,00	0,00	203.197,00	20,32
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	40.000,00	0,00	40.000,00	4,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	8.000,00	0,00	8.000,00	0,80
7 Travels	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
8 Publication Costs	26.000,00	0,00	26.000,00	2,60
9 Dissemination	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
10 Overheads *	62.803,00	0,00	62.803,00	6,28
11 Coordination Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
<b>Total</b>	<b>1.000.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>1.000.000,00</b>	<b>100,00</b>

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

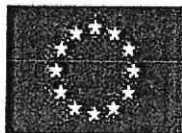
Report the Co-Funding Contributor:

N.A.

Budget Justification	
1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	1 research contract; 1 data-manager contract (both for UO1); 2 research contracts (for UO3); 1 research contract for VALERIA SMANIA and 1 part-time research contract (for UO2), 1 research contract for COSTANZO GABRIELE and 1 for GIANI' FIORENZA (both UO4)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	DNA extraction, gene expression analysis; serum analysis



**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-TR1-2023-12377083

**Call section:** Tumori Rari



**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

**Applicant/PI Coordinator:** Massironi Sara

3c Model Costs	-
4 Subcontracts	Data-managing and samples transport
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	Software Development and Maintenance and Information Protection
7 Travels	Travel costs
8 Publication Costs	Publication costs on international scientific journals
9 Dissemination	Participation to international and national meeting to share the results
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	Costs for managing and coordinating activities (investigation meeting, etc..) for UO1

*Copia non utilizzabile per fini legali*



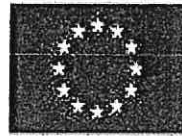
 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

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	160.000,00	0,00	160.000,00	38,97
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	150.000,00	0,00	150.000,00	36,54
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	20.000,00	0,00	20.000,00	4,87
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	5.000,00	0,00	5.000,00	1,22
7 Travels	10.000,00	0,00	10.000,00	2,44
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	2,44
9 Dissemination	10.000,00	0,00	10.000,00	2,44
10 Overheads	25.550,00	0,00	25.550,00	6,22
11 Coordination Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	4,87
<b>Total</b>	<b>410.550,00</b>	<b>0,00</b>	<b>410.550,00</b>	<b>100,00</b>




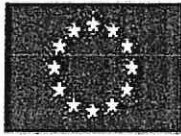
**Ministero della Salute**  
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  
 PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato  
 dall'Unione europea**  
 NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

<b>Budget Justification</b>	
1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	1 research contract (80.000 euros for 2 years); 1 data-manager contract (80.000 euros for 2 years)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	DNA extraction, gene expression analysis; serum analysis
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	Data-managing and statistical softwares
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	Software Development and Maintenance and Information Protection
7 Travels	Travel costs
8 Publication Costs	Publication costs on international scientific journals
9 Dissemination	Participation to international and national meeting to share the results
10 Overheads	Institutional overheads
11 Coordination Costs	costs for managing and coordinating activities (investigation meeting, etc..)

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Proposed total budget UO2 Institution: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (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	120.000,00	0,00	120.000,00	71,80
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	11.197,00	0,00	11.197,00	6,70
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	3.000,00	0,00	3.000,00	1,80
7 Travels	6.000,00	0,00	6.000,00	3,59
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	5,98
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	3,59
10 Overheads	10.933,00	0,00	10.933,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>167.130,00</b>	<b>0,00</b>	<b>167.130,00</b>	<b>100,00</b>



**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-TR1-2023-12377083


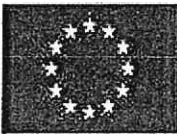
**Call section:** Tumori Rari

**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

**Applicant/PI Coordinator:** Massironi Sara

**Budget Justification**

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	1 research contract for Smania Veronica (80,000 euros for 2 years) and 1 part-time research contract (40,000 euros for 2 years)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	serum analysis
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	-
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	Software Development and Maintenance and Information Protection
7 Travels	Travel cost
8 Publication Costs	Publication costs on international scientific journals
9 Dissemination	Participation to international and national meeting
10 Overheads	OVERHEADS
11 Coordination Costs	NONE

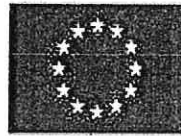
 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Proposed total budget UO3 Institution: Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	78,15
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	15.000,00	0,00	15.000,00	7,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	10.000,00	0,00	10.000,00	4,88
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	2.000,00	0,00	2.000,00	0,98
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,47
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,98
10 Overheads	12.740,00	0,00	12.740,00	6,22
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>204.740,00</b>	<b>0,00</b>	<b>204.740,00</b>	<b>100,00</b>



**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-TR1-2023-12377083

**Call section:** Tumori Rari


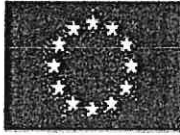
**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

**Applicant/PI Coordinator:** Massironi Sara

**Budget Justification**

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	1 research contract (80.000 euros for 2 years); 1 Data-manager contract (80.000 euros for 2 years)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Serum analysis
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	Data managing and samples transport
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	-
7 Travels	Travel costs
8 Publication Costs	Publication costs on international scientific journals
9 Dissemination	Participation to international and national meeting to share the results
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	-

Copia non utilizzabile per fini legali

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

Proposed total budget UO4 Institution: Ospedale Arnas Garibaldi Nesima Catania (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	73,54
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	27.000,00	0,00	27.000,00	12,41
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	10.000,00	0,00	10.000,00	4,60
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	2.000,00	0,00	2.000,00	0,92
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,38
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,92
10 Overheads	13.580,00	0,00	13.580,00	6,24
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>217.580,00</b>	<b>0,00</b>	<b>217.580,00</b>	<b>100,00</b>



**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-TR1-2023-12377083

**Call section:** Tumori Rari


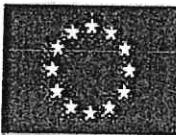
**Applicant Institution:** Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

**Applicant/PI Coordinator:** Massironi Sara

**Budget Justification**

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	2 research contract for dr. COSTANZO GABRIELE (80.000 euros for 2 years) and for GIANI' FIORENZA (80.000 euros for 2 years)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	DNA extraction, gene expression analysis, serum analysis
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	Data-managing and samples transport
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	-
7 Travels	Travel costs
8 Publication Costs	Publication costs on international scientific journals
9 Dissemination	Participation to international and national meeting
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	-




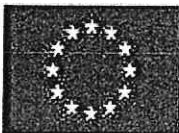
 <p><b>Ministero della Salute</b>          Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità          PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>          NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

### Principal Investigator Data

Cognome: Massironi  
 Nome: Sara  
 Genere: F  
 Codice fiscale: MSSSRA73E44F704R  
 Documento: Carta d'identità, Numero: CA66525JA  
 Data di nascita: 04/05/1973  
 Luogo di nascita: Monza  
 Provincia di nascita: MI  
 Indirizzo lavorativo: Via pergolesi, 33  
 Città: Monza  
 CAP: 20900  
 Provincia: MB  
 Email: sara.massironi@libero.it  
 Altra email: sara.massironi@irccs-sangerardo.it  
 Telefono: +393356269995  
 Altro telefono: 03923369000  
 Qualifica: Dirigente Medico I livello  
 Struttura: Gastroenterologia  
 Istituzione: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori  
 Datore/ente di lavoro? Yes  
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes  
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:  
 Nome istituzione SSN: IRCCS San Gerardo dei Tintori Monza  
 Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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.

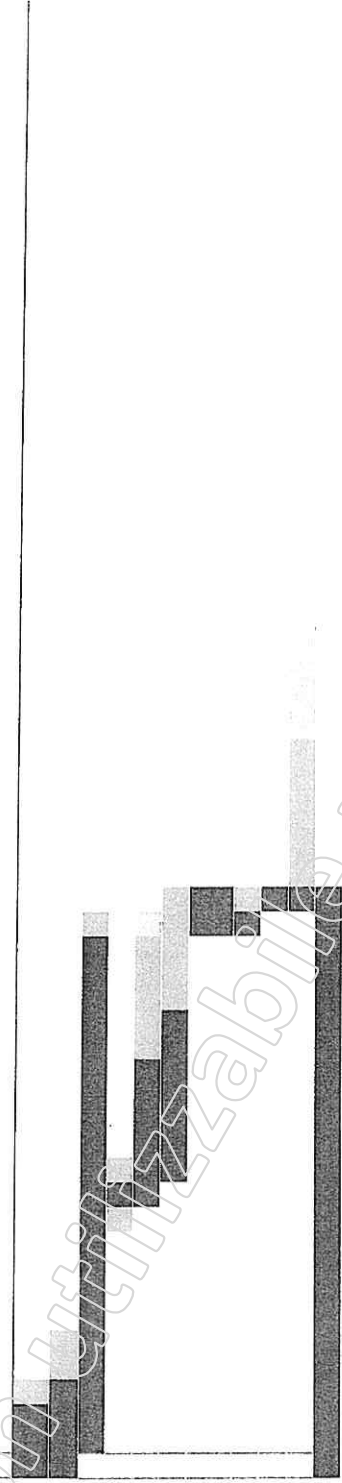
 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-TR1-2023-12377083	<b>Call section:</b> Tumori Rari
<b>Applicant Institution:</b> Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Massironi Sara

**Project validation result**

Message: Success

*Copia non utilizzabile per fini legali*

Copia non utilizzabile per fini legali



Protocol Finalization	1	3	1	4	100%
Committee Approval	1	4	1	6	100%
Recruitment Phase	2	21	2	22	100%
Analysis	12	2	11	3	80%
Genetic variants, biochemical markers (by study)	12	11	12	12	50%
Collection of preliminary results	13	12	13	12	60%
Collection of the study's data					
Analysis Phase	22	3	23	2	100%
Script Preparation	22	2	23	1	100%
Identification and Discontinuation	24	1	24	1	80%
Duration of the study	24	1	24	12	60%
	1	24	1	24	100%