

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

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Lombardia** e il Principal Investigator della ricerca **PIETRO INVERNIZZI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Rare (MR)** con codice progetto **PNRR-MR1-2022-12376395**, dal titolo **Italian Autoimmune Liver Disease (IT-AILD) Clinical Research Network (CRN)**;

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 luglio 2021 recante l’individuazione delle amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, ai sensi dell’articolo 8, comma 1, del citato decreto legge 31 maggio 2021, n. 77, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 luglio 2021, n. 108;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori", predisposte dal Servizio Centrale

per il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che contengono indicazioni procedurali per un corretto espletamento delle attività di controllo e rendicontazione delle spese e di Milestone & Target e di ogni altro adempimento previsto dalla normativa comunitaria e nazionale applicabile al PNRR, a norma dell'art. 8, punto 3, del decreto legge 77 del 31 maggio 2021, come modificato dalla legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il I° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

VISTO il decreto direttoriale n. 27 del 2 novembre 2022, registrato con Visto n. 1054 dall'Ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l'art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

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

VISTO il decreto direttoriale del 14 dicembre 2022 contenente l'individuazione del Dott. Gaetano Guglielmi quale soggetto firmatario per il Ministero di tutte le convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui agli avvisi pubblici nell'ambito del PNRR;

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

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

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Giovanni Pavesi** in qualità di legale rappresentante del **Regione Lombardia**, codice fiscale **80050050154** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **PIETRO INVERNIZZI** (codice fiscale **NVRPTR68A24F205X**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MR1-2022-12376395** dal titolo **Italian Autoimmune Liver Disease (IT-AILD) Clinical Research Network (CRN)**

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 Soggetto attuatore/beneficiario e Principal Investigator

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Lombardia** codice fiscale **80050050154**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **PIETRO INVERNIZZI**, codice fiscale **NVRPTR68A24F205X**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MR1-2022-12376395** dal titolo **Italian Autoimmune Liver Disease (IT-AILD) Clinical**

Research Network (CRN), nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
 - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
 - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
 - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
 - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'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 dall'Avviso e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
 4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore/beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
 5. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

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

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

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

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

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

per il Ministero della salute

Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Giovanni Pavesi**, codice fiscale **PVSGNN61L10L781D** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **PIETRO INVERNIZZI**, codice fiscale **NVRPTR68A24F205X**

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

1 - General information

Project code: PNRR-MR1-2022-12376395	Project topic: B1) Malattie rare: sostegno e potenziamento delle infrastrutture necessarie a sostenere la ricerca
	Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
PI / Coordinator: Invernizzi Pietro	Istitution that perform as UO for UO1: ASST Monza, Ospedale San Gerardo

Call section: Malattie Rare

Proposal title: Italian Autoimmune Liver Disease (IT-AILD) Clinical Research Network (CRN)

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: Patient-oriented research. Studies of risk factors, etiology, detection, screening, modifying factors and therapy of GI diseases and disorders. Clinical, population and integrative studies of the responses of the digestive system to trauma or surgery, and digestive system ischemia/reperfusion injury.

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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Autoimmune liver diseases; cholangiopathies; personalised medicine

Declarations

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

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

Personal data protection

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

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

Autoimmune liver diseases (AILDs) are rare diseases with significant morbidity and mortality. Across the AILDs primary biliary cirrhosis (PBC), autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC), and IgG4-related diseases (IgG4-RD) there are significant areas of unmet need. Due to their low prevalence, expertise is scarce and scattered, available in only a small number of centres. This makes it hard for the healthcare system to develop expertise locally and for patients to reach a timely and accurate diagnosis.

As the research landscape in AILDs evolves in parallel with high throughput -omics platforms and the development of digital technologies, the evolution of large national and international patient cohorts is being accompanied by opportunities to translate science into new therapies and care pathways. Alongside this, there is an opportunity to improve the patients' clinical pathway, from the initial point of accurate and timely diagnosis, to the management of end-stage liver disease and co-existent symptoms.

In this application we define the areas of unmet need in AILD, which relate principally to an improvement of the understanding of the basis and the course of the diseases, symptom management, trial design and delivery, and structured care delivery; and propose the development of the AILD Clinical Research Network (IT-AILD-CRN).

The three pillars of the IT-AILD-CRN are 1) research, 2) patients' access and 3) the development of an integrated healthcare system. The development of a multi-disease registry and bio-repository linked will enable translational and clinical research on natural history and variant disease courses, case definition, genotype-phenotype correlation, risk stratification, and identification of meaningful endpoints for clinical trials. The network will improve patients access to rare disease care pathways and therapies, and enable the evaluation of therapeutic safety and effectiveness under real-world conditions and to support the regulatory evaluation of benefits and risks of medicines. The network will leverage on the increase awareness on rare liver diseases and advances in digital technologies to drive peer-to-peer learning and the sharing of knowledge, resources and capacities to strengthen health systems for rare diseases. It will boost partnerships between primary care, hospitals and rare disease hubs to overcome disjointed care for rare diseases and fosters alliances and innovation among rare disease healthcare stakeholders. Specifically, it will develop regional integrated multi-disciplinary centres of excellence for care of patients with AILD that offer organized services and facilitate access to clinical trials, repurposed drugs and novel registered therapies. This will eventually maximize biomedical research translation for the benefit of patients, industry, and economy. The overarching goal of the IT-AILD-CRN is to enhance Italian research and public health infrastructure on rare AILDs by providing scientists, physicians, patients and policy-makers with a consistent instrument to improve knowledge and management of these diseases.

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

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - ASST Monza, Ospedale San Gerardo	NVRPTR68A24F20 5X	Ospedale San Gerardo-ASST Monza, Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia	PI		X
2 - IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna	PSCFBA67H02H29 4B	Divisione di Medicina Interna	Ricercatore collaboratore		X
3 - Università degli Studi di Bari Aldo Moro	MSCNTN73H08A8 93Q	Dipartimento interdisciplinare di Medicina Interna	Ricercatore collaboratore	X	
4 - Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone	CLVVCN79A69G27 3O	Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia	Ricercatore collaboratore	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Carbone Marco	ASST Monza, Ospedale San Gerardo	Co-Pi UO 1
2 - Piscaglia Fabio	IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna	Responsabile UO 2
3 - Moschetta Antonio	Università degli Studi di Bari Aldo Moro	Responsabile UO 3
4 - Calvaruso Vincenza	Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone	Responsabile UO 4
5 - GRANITO ALESSANDRO	IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna	Ulteriore collaboratore UO 2
6 Under 40 - Cariello Marica	Università degli Studi di Bari Aldo Moro	Ulteriore collaboratore UO 3
7 Under 40 - Terzi Eleonora	IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna	Ulteriore collaboratore UO 2

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Carbone Marco	X			16/11/1980	M
2 - Piscaglia Fabio				02/06/1967	M
3 - Moschetta Antonio				08/06/1973	M
4 - Calvaruso Vincenza				29/01/1979	F
5 - GRANITO ALESSANDRO				26/08/1973	M
6 Under 40 - Cariello Marica				12/03/1985	F
7 Under 40 - Terzi Eleonora				09/01/1985	F

Responsible who requests CE authorization: Invernizzi Pietro

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

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 - BINATTI ELEONORA	Università degli Studi di Bari Aldo Moro	23/11/1994	F	Ulteriore collaboratore UO 3	PhD, Laurea magistrale a ciclo unico in Farmacia (LM-13)	Assegnista di ricerca presso il Laboratorio di Gastroenterologia- Università degli Studi Milano-Bicocca
1 - ZITO ROSSELLA	Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone	29/06/1992	F	Ulteriore collaboratore UO 4	Degree: Master degree in Health Biology (LM-6)	PHD Student - University of Palermo

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Ospedale San Gerardo-ASST Monza, Via Pergolesi 33, 20900, Monza (MB)

PEC: protocollo@pec.asst-monza.it

Operative Unit Number 2:

Address: IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, Via Albertoni 15, 40138, Bologna (BO)

PEC: PEldirezione.generale@pec.aosp.bo.it

Operative Unit Number 3:

Address: Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Piazza Umberto I, 70121, Bari (BA)

PEC: direzione.dim@pec.uniba.it

Operative Unit Number 4:

Address: Azienda ospedaliera universitaria Paolo Giaccone, Via del Vespro, 129, 90127, Palermo (PA)

PEC: protocollo@cert.policlinico.pa.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: N/A

PEC: N/A

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Invernizzi	Last name at birth:
First Name: Pietro	Gender: M
Title: Principal investigator	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): 68.0	
Scopus Author Id: 57214121395	ORCID ID: 0000-0003-3262-1998 RESEARCH ID: AAB-8367-2022
Contact address	

Current organisation name: ASST Monza, Ospedale San Gerardo
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Ospedale San Gerardo-ASST Monza, Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia
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 Milan (MI), Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in Gastroenterology and Digestive Endoscopy (70/70 cum laude)	1996	2000
University of Milan (MI), Italy	PhD	PhD in Gastroenterology	1993	1996
University of Milan (MI), Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	School of Medicine. Score 110/110 cum laude (with honors)	1887	1993

Personal Statement:

As lead of the Centre for AILD based in Monza, ERN centre for RARE-LIVER (UO1), and PI of this project I will supervise the development of the research and clinical projects under the IT-AILD-CRN starting by integrating the existing network of centre and expertise and develop a patient's registry and biobank within the IT-AILD-CRN. These will enable to conduct of cutting-edge clinical and translational research in AILD; facilitate rare disease patients' access to innovative therapies and trials with repurposed drugs; and stimulate the transition from a multi-disciplinary healthcare model to a 'networked care' model, through which expertise in rare liver diseases can be accessed from across a regional and national network of experts to inform care locally.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche	Via Festa del Perdono, 7, 20122 Milano (MI)	Research fellow	2000	2004
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 California Davis	Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology	Davis, 1 Shields Ave, 95616, CA, Stati Uniti	Adjunct Associate Professor	2007	2013
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
Ospedale San Gerardo-ASST Monza	Gastroenterology, Liver Unit and Center for autoimmune diseases	Via Pergolesi 33, 20900, Monza (MB)	Consultant, U.O.C. Gastroenterology	2015	2016
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 Liver diseases	Via Pergolesi 33, 20900, Monza (MB)	Chief of the Division of Gastroenterology and Center for Autoimmune Liver Diseases	2016	2022
University of Milano-Bicocca, Dep. Medicine and Surgery	Gastroenterology, Liver Unit and Center for autoimmune liver diseases	Via Cadore 48, 20900, Monza (MB)	Full Professor in Gastroenterology	2020	2022
University of Milano-Bicocca, Dep. Medicine and Surgery	Gastroenterology, Liver Unit and Center for autoimmune liver diseases	Via Cadore 48, 20900, Monza (MB)	Dean of the School of Medicine and Surgery	2021	2022

Other awards and honors

2012 Young Investigator Lecture from the Associazione Italiana Studio fegato (AISF)

Other CV informations

- Associate Editor of:
Scientific Reports (IF 4.38)

-Editorial Board member of:
Journal of Hepatology (IF 25.08)
Hepatology (IF 17.43)
Autoimmunity Reviews (IF 7.7)
Liver International (IF 5.5)
Digestive and Liver Disease (IF 3.0)

- 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 Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)
- PI for several sponsored clinical trials: Intercept, GSK, FALK Genkyotek, Roche, Gilead, Pfizer.
- Referee for research grants: European Committee (FP7 and Horizon), Wellcome Trusts, Medical Research Council, Isaac Newton Trust.

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
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	12	L
NI-0801, an anti-chemokine (C-X-C motif) ligand 10 antibody, in patients with primary biliary cholangitis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid	Article	492-503	2	2018	10.1002/hep4.1170	NOT_FOUND	20	L
New and Emerging Systemic Therapeutic Options for Advanced Cholangiocarcinoma	Review	NOT_FOUND	9	2020	10.3390/cells9030688	32168869	5	L
The immunobiology of female predominance in primary biliary cholangitis	Review	124-132	95	2018	10.1016/j.jaut.2018.10.015	30509386	14	L
Support of precision medicine through risk-stratification in autoimmune liver diseases 2 histology, scoring systems, and non-invasive markers	Review	854-865	17	2018	10.1016/j.autrev.2018.02.013	30005861	6	L
Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease	Article	841-846	49	2017	10.1016/j.dld.2017.05.001	28546061	7	F
Autoimmune hepatitis type 2 associated with an unexpected and transient presence of primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies: A case study and review of the literature	Article	NOT_FOUND	12	2012	10.1186/1471-230X-12-92	22816667	13	F
Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis	Article	461-468	13	2012	10.1038/gene.2012.17	22573116	57	F
Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis	Article	255-264	34	2014	10.1055/s-0034-1383725	25057949	23	L
Apoptosis and innate immune system: Novel players in the primary biliary cirrhosis scenario	Review	630-636	45	2013	10.1016/j.dld.2013.01.005	23415798	15	L
Liver auto-immunology: The paradox of autoimmunity in a tolerogenic organ	Review	1-6	46	2013	10.1016/j.jaut.2013.08.006	24012346	34	F
The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis	Review	81-87	46	2013	10.1016/j.jaut.2013.06.015	23871640	29	L
Y chromosome loss in male patients with primary biliary cirrhosis	Article	87-91	41	2013	10.1016/j.jaut.2012.12.008	23375847	69	L
The overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis	Article	432-435	47	2015	10.1016/j.dld.2015.02.002	25747115	12	L
Quantitation of the RANK-RANKL axis in primary biliary cholangitis	Article	NOT_FOUND	11	2016	10.1371/journal.pone.0159612	27631617	5	L
Geoepidemiology, Genetic and Environmental Risk Factors for PBC	Article	94-101	33	2015	10.1159/000440754	26641264	20	L

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395		Call section: Malattie Rare	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Therapeutic potential of IL-17-mediated signaling pathway in autoimmune liver diseases	Review	NOT_FO UND	2015	2015	10.1155/2015/436450	26146463	11	L
Novel therapeutics for primary biliary cholangitis: Toward a disease-stage-based approach	Review	870-876	15	2016	10.1016/j.autrev.2016.07.003	27393766	16	L
Serum microRNAs as novel biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma	Article	61-71	185	2016	10.1111/cei.12776	26864161	51	L
Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis	Article	NOT_FO UND	6	2016	10.1038/srep25906	27192935	76	L

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

** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
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	51	
Human liver-resident CD56 ^{bright} /CD16 ^{neg} NK cells are retained within hepatic sinusoids via the engagement of CCR5 and CXCR6 pathways	Article	40-50	66	2016	10.1016/j.jaut.2015.08.011	26330348	104	
Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis	Article	1975-1984.e8	152	2017	10.1053/j.gastro.2017.02.038	28274849	207	
Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients with Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy	Article	1804-1812.e4	149	2015	10.1053/j.gastro.2015.07.061	26261009	221	
Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: An international follow-up study	Article	1338-1349.e5	147	2014	10.1053/j.gastro.2014.08.029	25160979	240	
Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis	Article	670-675	45	2013	10.1038/ng.2616	23603763	250	
Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology	Article	2034-2042	59	2014	10.1002/hep.26754	24115204	225	
Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management	Review	557-588	17	2020	10.1038/s41575-020-0310-z	32606456	245	
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	250	
Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)	Review	261-280	13	2016	10.1038/nrgastro.2016.51	27095655	522	

** Autocertificated

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
National Health Institute (NIH)	Humanitas Research Hospital	2011-2015	Identification of common and uncommon gene variants in PBC R01 grant DK091823-01A1	Collaborator	2.650.000,00	https://grants.nih.gov/grants/funding/r01.htm
European Commission	Humanitas Research Hospital	2011-2015	D-Liver: ICT-enabled, cellular, artificial liver system incorporating personalised patient management and support - 7TH Framework (FP7-ICT for health-2010, n 287596)	Collaborator	14.557.248,00	https://cordis.europa.eu/project/id/287596
Fondazione cariplo	Humanitas Research Institute	2015-2017	Identification of new inflammatory pathways driving liver carcinogenesis	Collaborator	80.000,00	https://www.fondazionecariplo.it/static/upload/rst/rst_bandogiovani_23dic2014.pdf
Ministero della Salute	Humanitas Research Hospital	2014-2017	The role of macrophages in PBC: novel targets for immune intervention	Collaborator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/
Associazione Italiana Ricerca Cancro	Humanitas Research Centre	2015-2018	Stem cells niche and tumor-associated macrophages: a potential therapeutic target in cholangiocarcinoma	Collaborator	225.000,00	https://www.airc.it/
Ministero della Salute	University of Milano-Bicocca	2017-2022	Role of autoreactive hepatic natural killer cells in the pathogenesis of PBC - PE-2016-02363915	Collaborator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_8_file.pdf
Intercept Pharmaceutical	University of Milano-Bicocca	2017	The Italian PBC registry	Coordinator	380.600,00	not available
Zcube incubator	University of Milano-Bicocca	2017-2023	Avidin-nucleic-acid-nano-assembly (Ananas) Liver	Collaborator	100.000,00	https://www.industrychemistry.com/ananas-liver-vinto-lopen-accelerator-zambon-group/

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Carbone

First Name: Marco

Title: Co-Pi UO 1

Nationality: Italiana

Date of birth: 16/11/1980

Official H index (Scopus or Web of Science): 25.0

Scopus Author Id:49661067500

ORCID ID:0000-0003-1445-0443

RESEARCH ID:AFR-8610-2022

Contact address

Current organisation name: ASST Monza, Ospedale San Gerardo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Ospedale San Gerardo-ASST Monza, Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Street: Via Cadore 48

Postcode / Cedex: 20900

Phone:+393927333154

Town: Monza

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Rome Tor Vergata - University of Cambridge	PhD	Autoimmune, cholestatic liver diseases	2011	2016
University of Rome-Tor Vergata, Rome	Specialization / Specializzazione	Gastroenterology and Hepatology	2017	2021
University of Rome-Tor vergata, Rome	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2000	2006

Personal Statement:

As co-PI of this project, I will coordinate the development of the research and clinical tasks within the IT-AILD-CRN starting by integrating the existing network of centre and expertise and develop a patient's registry and biobank within the IT-AILD-CRN. These will enable to conduct of cutting-edge clinical and translational research in AILD; facilitate rare disease patients' access to innovative therapies and trials with repurposed drugs; and stimulate the transition from a multi-disciplinary healthcare model to a 'networked care' model, through which expertise in rare liver diseases can be accessed from across a regional and national network of experts to inform care locally.

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University Hospital of Birmingham, Queen Elisabeth Hospital	Liver Unit	Birmingham, UK	Visiting Clinical Fellow	2010	2011
University of Cambridge	Academic Department of Genetics	Cambridge	PhD student	2011	2014
Humanitas Research Hospital	Hepatology and General Medicine	Rozzano	Post-doc	2014	2016
University of Milano-Bicocca	Gastroenterology	Milan	Associate Professor	2022	2022
University of Milano-Bicocca	Gastroenterology	Milan	Senior Lecturer	2019	2022
University of Milano-Bicocca	Gastroenterology	Milan	Junior lecturer	2016	2019

Other awards and honors

2021 UEG Rising Star Award, United European Gastroenterology, Vienna

2021 "Valerio Nobili" Young Investigator Lecture, Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Rome

Other CV informations

Italian PBC Registry: Co-founder & Steering committee member

Italian PSC Registry: Co-founder & Steering committee member

International PBC Study group (GLOBE) - Steering committee member

ERN, Co-Lead PBC group

UK-PBC Research Group: Member and scientist

PBC Foundation: Advisory Board member

Global Liver Institute, Pediatric and Rare Liver Diseases Council - Advisory Board member

ESOT: Panelist of think-tank on liver transplantation in PSC & IBD

REFeree ACTIVITY: Medical Research Council (MRC); Cancer Research UK (CRUK); AFEF - Société Française d'Hépatologie; Foundation for Rare Diseases - Fondation Maladies Rares, France; Cariplo, Italy.

EDITORIAL ACTIVITY

Editor: Digestive and Liver Disease, Liver Section (IF 3.04)

Editorial Board member: Hepatology (IF 17.42)

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Management of patients with autoimmune liver disease during COVID-19 pandemic	Review	453-455	73	2020	10.1016/j.jhep.2020.04.002	32283134	8	L
Cost of illness of Primary Biliary Cholangitis - a population-based study	Article	1167-1170	53	2021	10.1016/j.dld.2020.07.029	32830065	1	L

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395		Call section: Malattie Rare	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Transient elastography in chronic liver disease: Beware of the cut-offs!	Letter without Data	1245-1246	75	2021	10.1016/j.jhep.2021.06.002	34111503	1	L
Female preponderance of primary biliary cholangitis is all about our understanding of its autoimmune nature	Letter without Data	1210-1212	67	2018	10.1002/hep.29625	29091288	2	F
Individualizing Care: Management Beyond Medical Therapy	Review	545-561	22	2018	10.1016/j.cld.2018.03.006	30259852	1	L
Individualizing Care: Management Beyond Medical Therapy	Review	545-561	22	2018	10.1016/j.cld.2018.03.006	30259852	1	L
Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach	Article	1496-1508	74	2021	10.1002/hep.31810	33724515	2	L
Primary sclerosing cholangitis: Burden of disease and mortality using data from the national rare diseases registry in Italy	Article	NOT_FOUND	17	2020	10.3390/ijerph17093095	32365682	4	F
Primary biliary cholangitis: a multifaceted pathogenesis with potential therapeutic targets	Snapshot	965-966	73	2020	10.1016/j.jhep.2020.05.041	32709365	3	F
Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis	Article	683-692	2	2018	10.1002/hep4.1180	NOT_FOUND	7	F
Letter: histology is relevant for risk stratification in primary biliary cholangitis	Letter with Data	192-193	51	2020	10.1111/apt.15583	31850571	5	F
Toward precision medicine in primary biliary cholangitis	Review	843-850	48	2016	10.1016/j.dld.2016.05.023	27324985	3	F
Prognostic models in primary biliary cholangitis	Review	171-178	95	2018	10.1016/j.jaut.2018.10.024	30420264	11	L
Implications of genome-wide association studies in novel therapeutics in primary biliary cirrhosis	Review	945-954	44	2014	10.1002/eji.201344270	24481870	26	F
The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: A prospective study	Article	490-494	59	2013	10.1016/j.jhep.2013.04.017	23628322	18	F
Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid	Article	560-569.e7	144	2013	10.1053/j.gastro.2012.12.005	NOT_FOUND	224	F
The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis	Article	930-950	63	2016	10.1002/hep.28017	26223498	164	F
Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation	Review	210-223	60	2014	10.1016/j.jhep.2013.09.020	24084655	44	F
Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score	Article	626-634	3	2018	10.1016/S2468-1253(18)30163-8	30017646	1	F

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

** Autocertificated

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PSC Pediatric Foundation	University of Milano-Bicocca	2022	Study of the gut microbiota in patients with PSC under treatment with oral vancomycin.	Coordinator	70,00	n/a
Ministero della Salute	ASST Monza, Ospedale San Gerardo, Regione Lombardia	2019	Biocompatible nanoassemblies to increase the safety and the efficacy of steroid treatment against liver inflammation" € 403.800 euro	Coordinator	403,80	https://www.salute.gov.it/portale/ministro/documenti/provvedimentiDirigenti/Elenco_accordi_DGRIC_dicembre_2020.pdf
Ministero della Università	Università di Milano-Bicocca	2020	DEMO: Disease modelling and early therapeutic tools in chronic cholangiopathies and cholangiocarcinoma	Collaborator	411,46	file:///C:/Users/carbone-136317/Downloads/Decreto%20Direttoriale%20n.3214%20del%2022-12-2021%20-%20Allegato%20A%20-%20LS3%20Suddivisione%20fondi.pdf

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Piscaglia

First Name: Fabio

Last name at birth:

Gender: M

Title: Responsabile UO 2

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 02/06/1967

Place of Birth: Rimini

Official H index (Scopus or Web of Science): 64.0

Scopus Author Id: 7004216443

ORCID ID: 0000-0001-8264-1845

RESEARCH ID: AAC-6899-2022

Contact address

Current organisation name: IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Divisione di Medicina Interna

Street: via Albertoni 15

Postcode / Cedex: 40138

Town: Bologna

Phone: +393471092218

Phone 2: +39 347 1092218

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna (IT)	PhD	PhD Program in Ultrasound in Human and Veterinary Medicine	1998	2002
University of Bologna (IT)	Specialization / Specializzazione	School of Specialization in Internal Medicine. 1997 Pass of the entire United States Medical License Exam (Awarded the US-MLE)	1993	1998
University of Bologna (IT)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. During the University studies pass of a total of 34 exams, all of which with the top mark of 30/30 and 29 of 34 also "cum laude".	1986	1992

Personal Statement:

As Principal Collaborator of the UO 2 based in Bologna, Prof Piscaglia will coordinate the patient's recruitment and center (regional hubs) selection based on his long-lasting experience in multicenter, nationwide studies as founder of the ITALian.Liver.CAnCER (ITALICA), an Italian consortium including all hepatology unit across the country and delivering best practice from diagnosis to therapies in hepatocellular carcinoma (HCC).

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bologna (IT)	Internal Medicine	Bologna (IT)	Full Professor of Internal Medicine. Erleiar: Associate Professor	2018	2022
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi di Bologna (IT)	Division of Internal Medicine, Hepatobiliary and Immunoallergic Diseases	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi di Bologna (IT)	Director	2018	2022
S.Orsola-Malpighi general and University hospital in Bologna (IT)	n/a	S.Orsola-Malpighi general and university hospital in Bologna (IT)	Clinical position of high specialization entitled "Clinical and Experimental management of primary liver tumors".	2011	2018
European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology	n/a	PO Box 72718, London. SW19 9HD, United Kingdom	President of EFSUMB	2011	2013
Italian Association for the Study of the Liver	n/a	Via Alfredo Catalani, 39 - 00199, Roma (IT)	Member of the Governing Board. Principal Investigator of more than 10 Phase 2-4 industry promoted trials, one published as main author in The Lancet.	2009	2011

Other awards and honors

2016: Rectoral nomination as "Visiting Professor" for post-doctoral studies at the Victors Babes University in Cluj Napoca, Rumenia

Awarded the Honorary Membership of the National Society for Ultrasound of Rumenia (in 2010) and Bulgaria (in 2016)

2012: President of Euroson

2012 awarded the "Honorary European Diploma in Transplantation Medicine 2012"

1992: recognition of the best medical student based on the marks obtained over the entire medical course

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Marie Curies funding project in FP7 (FP7-PEOPLE-2013-IAPP)	University of Bologna	2013-2017	Contrast Enhanced Ultrasound in prognostication of patients with portal hypertension. European Marie Curies funding project in FP7 (FP7-PEOPLE-2013-IAPP), in conjunction with a Spanish Academic Center and a Spanish Small Enterprize on the use of Contrast Enhanced Ultrasound in prognostication of patients with portal hypertension. Local 310.000 Euros. Italian Principal Investigator. Grant 320.000 Euros	Coordinator	320.000,00	https://cordis.europa.eu/project/id/612273

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
National Institute of Health (NIH) of United States of America grant	University of Bologna	2017-2021	Contrast enhanced ultrasound evaluation of focal liver lesions in patients with cirrhosis or other risk factor for developing HCC	Coordinator	115.000,00	https://grantome.com/grant/NIH/R01-CA215520-01A1

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Moschetta
First Name: Antonio

Last name at birth:
Gender: M

Title: Responsabile UO 3
Nationality: Italiana
Date of birth: 08/06/1973

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Bitonto

Official H index (Scopus or Web of Science): 45.0

Scopus Author Id:6603858794

ORCID ID:0000-0003-2123-6074

RESEARCH ID:K-6211-2016

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento interdisciplinare di Medicina Interna

Street: Piazza Giulio Cesare

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393382782726

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University "Aldo Moro", Bari, Italy	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine	1999	2002
University of Utrecht, Dept. of Gastroenterology, NL	PhD	Gastroenterology and Hepatology	1999	2001
University "Aldo Moro", Bari, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	M.D. Diploma di Laurea magna cum laude. General medicine, Internal medicine	1991	1997

Personal Statement:

As Principal Collaborator of the UO 3 in Bari, Prof. Moschetta will coordinate the centralized analysis on sample collected and stored in the biobank based on his expertise in the physiopathology of autoimmune, cholangiopathies. UO3 will offer support with a broad spectrum of -omics technologies on molecular information from biological samples, which will be analysed in combination with clinical phenotype and collected lifestyle data of individuals. His lab (17 members) has made several accomplishments in deciphering molecular/metabolic processes underlying gastrointestinal/hepatobiliary pathophysiology, cardiometabolic disease, and cancer, with a particular focus on nuclear receptors, fibroblast growth factors and micro-RNAs as modulators of cellular/systemic metabolism in liver disease.

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari	University of Bari	Bari (IT)	Coordinator PhD in Metabolism, aging and social medicine	2021	2022
University of Bari Medical School	School in Internal Medicine	Bari (IT)	Chair of Residency	2017	2020
University of Bari Medical School	Clinica Medica Frugoni, Department of Interdisciplinary of Medicine	Bari (IT)	Professor of Internal Medicine	2016	2022
University of Bari Medical School	School in Internal Medicine	Bari (IT)	President of Degree Course in Medicine and Surgery	2015	2019
Consorzio Mario Negri Sud	Department of Translational Pharmacology	Santa Maria Imbaro (Chieti)	Head, Laboratory of Lipid Metabolism and Cancer	2013	2015
Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" I.R.C.C.S. Ospedale Oncologico	Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" I.R.C.C.S. Ospedale Oncologico	Bari (IT)	Scientific Director	2013	2014
University of Bari	Department of Interdisciplinary of Medicine	Bari (IT)	Associate Professor of Internal Medicine	2011	2016
Howard Hughes Medical Institute, Southwestern Medical Center	Department of Pharmacology	Dallas, Texas, USA	Research Associate	2003	2005

Other awards and honors

2017 "To Merit of the Italian Republic" for scientific merits.

2014 R. Weitzman Memorial Award, Endoc. Soc., Chicago, USA

2012 Rising Star in Gastroenterology and Hepatology, European Gastro Federation, Austria

2011 D. L. Williams Award, Kern Aspen Lipid Conference, Colorado, USA

2007 European Young Scientist Lipid Award, Euro-Fed-Lipid Society, Goteborg

2005 New Unit Start Up Grant, AIRC, Italy

2005 Young Investigator Award, University of Texas, Dallas, Texas, USA

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC Italy	University "Aldo Moro", Bari, Italy	2020-2025	Regulation of lipid metabolic pathways in the gut-liver axis: relevance in hepatocarcinoma.	Coordinator	1.037.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/antonio-moschetta
MIUR- PRIN Progetti di ricerca di Rilevante Interesse Nazionale 2017	University "Aldo Moro", Bari, Italy	2019-2023	Gut-liver axis and the gut vascular barrier in homeostasis and disease.	Coordinator	189.826,00	https://prin.mur.gov.it/
MIUR-Programma Operativo Nazionale "Ricerca e Innovazione" (PON "R&I" 2014-2020), Italy	University "Aldo Moro", Bari, Italy	2019-2022	Costituzione della biobanca del microbiota intestinale e salivare umano: dalla disbiosi alla simbiosi.	Collaborator	188.000,00	http://www.ponricerca.gov.it/

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
EU - HDHL-INTIMIC Call for joint transnational research proposal on "Interrelation of the Intestinal Microbiome, Diet and Health"	University "Aldo Moro", Bari, Italy	2018-2022	Identification of the molecular interplay between dietary fatty acids and gut microbiota NAFLD-FATMAL.	Coordinator	285.715,00	https://www.healthydietforhealthylife.eu/index.php/joint-activities-2/report/350?p=1&jjj=1652182666317
EU - Regional Development Fund (ERDF) for 2014-2020, Interreg V-A Greece Italy Programme.	University "Aldo Moro", Bari, Italy	2018-2021	Promoting Silver tourism through valorization of MED-diet and wellbeing routes in the CBC area - Silver Wellbeing.	Coordinator	176.514,00	https://silver-wellbeing.eu/
AIRC Italy	University "Aldo Moro", Bari, Italy	2017-2020	The gut liver metabolic axis in colon cancer and hepatocarcinoma: role of nuclear receptors and enterokines.	Coordinator	527.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/antonio-moschetta
AIRC Italy	Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" I.R.C.C.S. Ospedale Oncologico di Bari and Mario Negri Sud Institute, Santa Maria Imbaro (Chieti)	2014-2017	Transcriptional regulation of enterocyte longevity by nuclear hormone receptor coactivators: relevance in colon cancer.	Coordinator	519.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/antonio-moschetta
People-Marie Curie Initial Training Networks (ITN), FP7-PEOPLE-2013-ITN.	University "Aldo Moro", Bari, Italy	2013-2017	Control of metabolic and inflammatory pathways by nuclear receptors.	Collaborator	407.996,00	https://cordis.europa.eu/project/id/606806
Ministero della Salute-Ricerca Finalizzata Giovani Ricercatori	Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" I.R.C.C.S. Ospedale Oncologico di Bari	2013-2017	Role of nuclear receptor coactivator PGC1-beta in the intestinal epithelium. GR-2010-2314703	Coordinator	454.800,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4517_listaFile_itemName_18_file.pdf
AIRC New Unit Start Up Grant	Mario Negri Sud Institute, Santa Maria Imbaro (Chieti)	2005-2010	High fat diet, nuclear receptors and colon cancer: transcription to pathophysiology and novel therapies.	Coordinator	700,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/antonio-moschetta

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Calvaruso
First Name: Vincenza

Last name at birth:
Gender: F

Title: Responsabile UO 4
Nationality: Italiana
Date of birth: 29/01/1979

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Palermo

Official H index (Scopus or Web of Science): 37.0

Scopus Author Id:25632063300

ORCID ID:0000-0002-0287-1059

RESEARCH ID:K-8973-2016

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia
Street: Piazza delle Cliniche n.2
Postcode / Cedex: 90127
Phone:+393283096117

Town: Palermo
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Palermo, Gastroenterology and Hepatology Unit of Policlinico P. Giaccone di Palermo, Palermo (IT)	PhD	Sciences and Diagnostic Technologies in Biomedical field. Liver and Gastrointestinal Diseases.	2008	2010
University of Palermo	Specialization / Specializzazione	Liver and gastrointestinal diseases. School of Specialization in Gastroenterology and Digestive Endoscopy.	2004	2007
University of Palermo (IT)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Doctors - honors graduate (110/110 cum laude). Medicine and Surgery. DIPLOMA OF ABILITATION, conferring the right to practise Medicine and Surgery, awarded by the State Examining Commission of Italy. 2003	1997	2003

Personal Statement:

As Principal Collaborator of the UO 4 based in Palermo, Prof Calvaruso will coordinate the patient's recruitment and center (regional hubs) selection based on his long-lasting experience in multicenter, nationwide studies as founder of the ITALian.Liver.CAnCer (ITALICA), an Italian consortium including all hepatology units across the country and delivering best practices from diagnosis to therapies in hepatocellular carcinoma (HCC).

Positions and honors

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Palermo (IT)	Gastroenterology and Hepatology Unit of Policlinico P.Giaccone Hospital (PROMISE)	Palermo (IT)	Associate Professor of Gastroenterology	2021	2022
University of Palermo (IT)	Gastroenterology and Hepatology Unit of Policlinico P.Giaccone Hospital (PROMISE)	Palermo (IT)	Lecturer of Gastroenterology (RTD-B)	2018	2021
University of Palermo (IT)	Gastroenterology and Hepatology Unit of Policlinico P. Giaccone, (Di.Bi.M.I.S.)	Palermo (IT)	Lecturer of Gastroenterology (RTD-A)	2012	2017
University of Palermo (IT)	Gastroenterology and Hepatology Unit, AOUP Paolo Giaccone	Palermo (IT)	Post-Doc Research Fellow	2010	2011
University of Palermo (IT)	Gastroenterology and Hepatology Unit of Policlinico P. Giaccone di Palermo	Palermo (IT)	DA MODIFICARE DOTTORATO	2008	2011
Royal Free Hospital (UK)	Department of Surgery, Liver Transplantation and Hepatobiliary Unit	London, UK	Clinical and research fellow (supervisor Prof. AK. Burroughs)	2007	2008
University of Palermo (IT)	Gastroenterology and Hepatology Unit, AOUP Paolo Giaccone.	Palermo (IT)	Clinical fellow of School of specialization in Gastroenterology and Digestive Endoscopy	2003	2007

Other awards and honors

EASL young investigator award for years: 2008, 2011,2012, 2013 and 2014.

Best Poster award at AIFS monothematic of Florence in 2008.

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 (IT)	Division of Internal Medicine, Policlinico Universitario Paolo Giaccone, il PI in quel caso era Vito Di Marco, Palermo (IT)	2017	PE-2016-02363692. "Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): is gluten the real culprit? A clinical and immunological study on the tolerability of different wheat grains in patients suffering from NCGS".	Collaborator	417.000,00	salute.gov.it
Ministero della Salute (IT)	Division of Gastroenterology, Policlinico Universitario Paolo Giaccone, Palermo (IT)	2011	"Role of antiviral treatment in the course of severe liver disease due to chronic HCV infection".	Collaborator	150.000,00	salute.gov.it

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: GRANITO
First Name: ALESSANDRO

Last name at birth:
Gender: M

Title: Ulteriore collaboratore UO 2

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 26/08/1973

Place of Birth: San Severo

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

Scopus Author Id:57216973139

ORCID ID:0000-0002-0637-739X

RESEARCH ID:G-9563-2013

Contact address

Current organisation name: IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Divisione di Medicina Interna

Street: Via Albertoni 15

Postcode / Cedex: 40138

Town: Bologna

Phone:3495007375

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna (BO), Italy	Specialization / Specializzazione	Post-graduate Degree: Internal Medicine. Title of the research project: ζ Prognostic and diagnostic markers in the setting of autoimmune liver diseases ζ .	1998	2003
University of Bologna (BO), Italy.	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical School Degree (magna cum laude).	1992	1998

Personal Statement:

As Secondary Collaborator of the UO 2 based in Bologna, Prof Granito will support the Unit in coordinating the patient's recruitment and center (regional hubs) selection. Most importantly, he has long-lasting experience in the management of autoimmune liver diseases and published several seminal papers in the field of autoimmune hepatitis based on multicentre, national studies.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bologna (BO), Italy	Department of Medicine and Surgery-DIMEC	Bologna (BO), Italy	Associate Professor of Internal Medicine.	2021	2022
University of Bologna (BO), Italy	Department of Medical and Surgical Sciences	Bologna (BO), Italy	Lecturer in Internal Medicine.	2008	2022

Other awards and honors

2006 awarded the best oral presentation at Monothematic Conference "Autoimmune Liver Diseases" of the Italian Association for the Study of the liver (AISF).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna	University of Bologna (BO), Italy	2016-2018	"Role of circulating MicroRNAs in diagnostic and prognostic characterization of gluten-related diseases".	Coordinator	25.000,00	https://www.fondazionedelmonte.it/chiedi-un-contributo/
National Institute of Health (NIH) of United States of America grant	University of Bologna (BO), Italy.	2017-2021	"Contrast enhanced ultrasound evaluation of focal liver lesions in patients with cirrhosis or other risk factor for developing HCC".	Coordinator	115.000,00	https://grantome.com/grant/NIH/R01-CA215520-01A1

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Cariello

First Name: Marica

Last name at birth:

Gender: F

Title: Ulteriore collaboratore UO 3

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 12/03/1985

Place of Birth: Bitonto

Official H index (Scopus or Web of Science): 19.0

Scopus Author Id:6603244848

ORCID ID:0000-0002-7537-6657

RESEARCH ID:K-4064-2018

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento interdisciplinare di Medicina Interna

Street: Università degli studi di Bari - Dipartimento interdisciplinare di medicina - Policlinico di Bari - Piazza G. Cesare 11

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393495403439

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University "Federico II" of Naples, Napoli (IT)	Specialization / Specializzazione	Clinical Pathologist	2013	2017
University of Bari "A. Moro", Bari (IT)	PhD	PhD in "Biotechnologies applied to Organ and Tissue transplantation". Field of the study: Medicine Biotechnologies.	2009	2011
University of Bari "A. Moro", Bari (IT)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine Biotechnologies	2006	2008
University of Bari "A. Moro", Bari (IT)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnologies Sciences	2003	2006

Personal Statement:

As Secondary Collaborator (under 40) of the UO 3 in Bari, Dr Cariello will coordinate the analysis on sample collected and stored in the biobank through the IT-AILD-CRN based on her expertise as a biotechnologist in the field of autoimmune, cholangiopathies.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari "A. Moro"	Department of Interdisciplinary of Medicine	Bari (IT)	Researcher (RTDa) of Science of Health Professions and Applied Medical Technologies.	2022	2022
Consorzio Interuniversitario e Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi (INBB)	UdR Bari - Department of Interdisciplinary of Medicine	Bari (IT)	Researcher (co.co.pro.)	2021	2022
University of Bari "Aldo Moro"	Department of Interdisciplinary of Medicine	Bari (IT)	Assegno di Ricerca (Research fellow)	2015	2020
Consorzio Mario Negri Sud	Laboratory of lipid metabolism and cancer	Santa Maria Imbaro, Chieti (IT)	Post-Doc FIRC Fellowship	2012	2014

Other awards and honors

2020 Award Research in Oncology "MAGNA GRECIA AWARDS" 23°ED.

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Terzi	Last name at birth:
First Name: Eleonora	Gender: F
Title: Ulteriore collaboratore UO 2	Country of residence: ITALY
Nationality: ITALIANA	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 09/01/1985	Place of Birth: Pesaro
Official H index (Scopus or Web of Science): 11.0	
Scopus Author Id: 36653107700	ORCID ID: 0000-0003-0976-5555 RESEARCH ID: AAC-6381-2022
Contact address	

Current organisation name: IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Divisione di Medicina Interna
Street: via Albertoni 15
Postcode / Cedex: 40138
Phone: 3483210388
Town: bologna
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna (BO), Italy	Specialization / Specializzazione	School of Specialization in Internal Medicine.	2013	2019
University of Bologna (BO), Italy	PhD	PhD Program in Ultrasound in Human and Veterinary Medicine.	2010	2012
University of Bologna (BO), Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine. Awarded the title of M.D. with final mark 110/110 summa cum laude.	2003	2009

Personal Statement:

As Secondary Collaborator of the UO 2 based in Bologna, Dr Terzi will support Prof. Piscaglia to coordinate the patient's recruitment and center (regional hubs) selection. She has major expertise in the common complication of AILD such as hepatocellular carcinoma (HCC).

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (BO), Italy	Division of Internal Medicine, Hepatobiliary and Immunoallergic Diseases	Bologna (BO), Italy	Member of the few staff physicians performing ultrasound-guided interventional procedures for liver diseases.	2020	2022
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (BO), Italy	Internal Medicine, Hepatobiliary and Immunoallergic Diseases	Bologna (BO), Italy	Senior Medical Doctor (Dirigente Medico di I livello SSN).	2019	2022
Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology	Practical School in Basic Ultrasonography in Internal Medicine	Bologna (BO), Italy	Scientific secretary of the Practical School in Basic Ultrasonography in Internal Medicine under the auspices of the Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biologha, held at the University of Bologna.	2018	2019

Other awards and honors

- Award from EFSUMB (European Federation of Societies in Medicina and Biology) for the best published paper in the preceding year assigned to the article Terzi E, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicentre retrospective study of 1.006 nodules, J Hepatol 2018. Award received during the congress Euroson 2019. Granada, Spain.

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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

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

Last Name: BINATTI

First Name: ELEONORA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Ulteriore collaboratore UO 3

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 23/11/1994

Place of Birth: Verona

Official H index (Scopus or Web of Science): 1.0

Scopus Author Id:57222739040

ORCID ID:0000-0002-2657-0496

RESEARCH ID:AAB-8322-2022

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento interdisciplinare di Medicina Interna

Street: Via Cadore 48

Postcode / Cedex: 20900

Town: Monza

Phone:+393454569514

Phone 2:

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Padua, Pharmacy and Industrial Pharmacy (LM-13)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Master thesis title: Synthesis of anemocleomosides C, C1 and C2, innovative saponins against the pathogenic bloodfluke <i>Schistosoma mansoni</i> . I spent six months as an Erasmus student at the Bangor University (Chemistry School) to prepare my Master thesis. I was involved in a project concerning the synthesis of new triterpene glycosides, called anemocleomosides, for the potential treatment of Schistosomiasis. FINAL SCORE: 110elode 2019 STATE EXAM: I obtained the licensing to practise as a pharmacist.	2013	2018
University of Verona, Department of Biotechnology, Strada Le Grazie 15, 37134, Verona (IT)	PhD	Cell biology, macrophages; fibrosis; radiation-induced fibrosis; inflammation; TGF-beta signaling; microencapsulation; drug delivery. During my PhD, I was focused on studying the detrimental roles of macrophages in RIF, a side effect in cancer patients that receive radiotherapy. The major goal of my thesis was to target these phagocytic cells through the administration of microparticles-loaded with specific compounds and reduce their release of pro-inflammatory factors. Final score: outstanding	2018	2022

Personal Statement:

As Secondary Collaborator (ex-novo recruitment) of the UO 3 in Bari, Dr Binatti will support the team in the analysis on sample collected and stored in the biobank through the IT-AILD-CRN based on her expertise as a PhD in biotechnology in the field of fibrosis.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milano-Bicocca Department of Medicine and Surgery Via Cadore 48, 20900, Monza (MB)	Gastroenterology laboratory. Liver Unit and Center of autoimmune liver diseases	Research fellow under the supervision of Professor Invernizzi.	I am involved in several projects concerning liver diseases: role of Chromosome X in PBC; 3D-tissue models and microfluidic devices to investigate tumor microenvironment; role of NOX enzyme in Are-del -/- mice. I am improving my expertise in molecular biology (DNA/RNA/protein extraction from liver tissue, gene expression..), in the realization of new 3D models to study cancer cells, in isolation of PBMC and in their chromosome alterations. I run experiments involving human and murine samples.	2021	2022

Other awards and honors

2022. Selected to participate at the EASL School "Precision Cut Liver Slices and Liver Organoids & versatile ex-vivo models of liver disease".

2019. Best poster awards PhD day Biotechnology, titled "WPI microparticles as carriers for ROS scavenger".

2018. Erasmus fellowship, Bangor University, Bangor, Wales, UK.

2017. Distinguished Scholar, University of Padua, Padua, IT.

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

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

Last Name: ZITO
First Name: ROSSELLA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Ulteriore collaboratore UO 4

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 29/06/1992

Place of Birth: Palermo

Official H index (Scopus or Web of Science): 1.0

Scopus Author Id:57219655325

ORCID ID:0000-0002-1859-4260

RESEARCH ID:AHE-5700-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia

Street: PIAZZA DELLE CLINICHE,2

Postcode / Cedex: 90127

Town: Palermo

Phone:+393298568997

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Palermo (IT)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Cellular and Molecular Biology, Genetics and pathophysiology.	2015	2017

Personal Statement:

As Secondary Collaborator (ex-novo recruitment) of the UO 4 in Bari, Dr Zito will support the team in Palermo in the patients recruitment and selection of Hubs in the South within the IT-AILD-CRN.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Palermo	Division of Gastroenterology	Palermo	PhD student	2020	2023

Other awards and honors

N/A

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

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
GRANITO ALESSANDRO	New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: A new diagnostic algorithm	Article	1674-1682	67	2018	10.1136/gutjnl-2017-315384	29437912	45	O
GRANITO ALESSANDRO	Impact of gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance on the non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma: A prospective study	Review	355-363	37	2013	10.1111/apt.12166	23199022	54	F
GRANITO ALESSANDRO	Review article: Autoimmune hepatitis - Current management and challenges	Review	887-913	38	2013	10.1111/apt.12470	24010812	96	O
Calvaruso Vincenzo	Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference	Article	455-467	48	2016	10.1016/j.dld.2016.02.008	27012444	14	O
Calvaruso Vincenzo	Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference	Article	455-467	48	2016	10.1016/j.dld.2016.02.008	27012444	23	O
Terzi Eleonora	Characterization of primary and recurrent nodules in liver cirrhosis using contrast-enhanced ultrasound: Which vascular criteria should be adopted?	Article	280-287	34	2013	10.1055/s-0033-1335024	23616066	10	O
Carbone Marco	The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: A prospective study	Article	490-494	59	2013	10.1016/j.jhep.2013.04.017	23628322	18	F
Carbone Marco	Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation	Review	210-223	60	2014	10.1016/j.jhep.2013.09.020	24084655	44	F
Carbone Marco	International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways	Article	NOT_FO UND	6	2015	10.1038/ncomms9019	26394269	177	O

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395		Call section: Malattie Rare	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Carbone Marco	The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis	Article	930-950	63	2016	10.1002/hep.28017	26223498	164	F
Carbone Marco	Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid	Article	560-569.e7	144	2013	10.1053/j.gastro.2012.12.005	NOT_FOUND	224	F
Cariello Marica	Role of oleic acid in the gut-liver axis: From diet to the regulation of its synthesis via Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1)	Review	NOT_FOUND	11	2019	10.3390/nu11102283	31554181	12	O
Cariello Marica	Tissue-specific actions of FXR in metabolism and cancer	Review	30-39	1851	2015	10.1016/j.bbailip.2014.08.005	25139561	13	O
Cariello Marica	Long-term Administration of Nuclear Bile Acid Receptor FXR Agonist Prevents Spontaneous Hepatocarcinogenesis in Abcb4 ^{-/-} Mice	Article	NOT_FOUND	7	2017	10.1038/s41598-017-11549-7	28894223	16	F
Cariello Marica	Nuclear receptor FXR, bile acids and liver damage: Introducing the progressive familial intrahepatic cholestasis with FXR mutations	Review	1308-1318	1864	2018	10.1016/j.bbdis.2017.09.019	28965883	8	F
Cariello Marica	Fibroblast Growth Factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of Farnesoid X Receptor	Article	NOT_FOUND	54	2020	10.1016/j.ebiom.2020.10.2719	32259714	3	O
Terzi Eleonora	Impact of multiple transarterial chemoembolization treatments on hepatocellular carcinoma for patients awaiting liver transplantation	Article	248-257	21	2015	10.1002/lt.24041	25371111	25	F
Terzi Eleonora	TACE performed in patients with a single nodule of hepatocellular carcinoma	Article	NOT_FOUND	14	2014	10.1186/1471-2407-14-601	25139639	24	F
Terzi Eleonora	Conditional survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients	Article	4397-4405	18	2012	10.1158/1078-0432.CCR-11-2663	22745107	47	O
Terzi Eleonora	Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand"	Article	1258-1267	57	2012	10.1016/j.jhep.2012.07.025	22871502	33	F

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395		Call section: Malattie Rare	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Calvaruso Vincenza	Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication	Article	485-493	66	2017	10.1016/j.jhep.2016.10.017	27780714	60	O
GRANITO ALESSANDRO	Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial	Article	353-358	69	2018	10.1016/j.jhep.2018.04.010	29704513	52	O
GRANITO ALESSANDRO	Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Article	56-66	389	2017	10.1016/S0140-6736(16)32453-9	27932229	981	O
Moschetta Antonio	Metabolic aspects in NAFLD, NASH and hepatocellular carcinoma: the role of PGC1 coactivators	Review	160-174	16	2019	10.1038/s41575-018-0089-3	30518830	4	L
Calvaruso Vincenza	Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents	Article	411-421.e4	155	2018	10.1053/j.gastro.2018.04.008	29655836	13	F
Calvaruso Vincenza	Is Transient Elastography Needed for Noninvasive Assessment of High-Risk Varices? the REAL Experience	Article	1275-1282	114	2019	10.14309/ajg.00000000000000266	31135449	2	F
Piscaglia Fabio	Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma	Article	300-307	59	2013	10.1016/j.jhep.2013.04.009	23603669	56	C
Piscaglia Fabio	An EFSUMB introduction into dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion	Article	344-351	33	2012	10.1055/s-0032-1313026	22843433	75	L
Piscaglia Fabio	EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma	Article	182-236	69	2018	10.1016/j.jhep.2018.03.019	29628281	1218	O
Piscaglia Fabio	Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study	Article	827-838	63	2016	10.1002/hep.28368	26599351	260	F
Piscaglia Fabio	EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography part 1: Basic principles and technology	Article	169-184	34	2013	10.1055/s-0033-1335205	23558397	241	L
BINATTI ELEONORA	The Role of Epigenetics in Primary Biliary Cholangitis	Review	NOT_FOUND	23	2022	10.3390/ijms23094873	NOT_FOUND	0	O

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395		Call section: Malattie Rare	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BINATTI ELEONORA	Effects of combination treatments with astaxanthin-loaded microparticles and pentoxifylline on intracellular ROS and radiosensitivity of J774A.1 macrophages	Article	NOT_FO UND	26	2021	10.3390/molecules26175152	34500586	0	F
BINATTI ELEONORA	Phagocytosis of Astaxanthin-Loaded Microparticles Modulates TGF β Production and Intracellular ROS Levels in J774A.1 Macrophages	Article	NOT_FO UND	19	2021	10.3390/md19030163	33808703	3	F
Moschetta Antonio	Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice	Article	12-18	7	2014	10.1016/j.celrep.2014.02.032	24656817	59	L
Moschetta Antonio	Prevention of spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-null mice by intestinal-specific farnesoid X receptor reactivation	Article	161-170	61	2015	10.1002/hep.27274	24954587	63	L
Moschetta Antonio	Uncoupling nuclear receptor LXR and cholesterol metabolism in cancer	Review	517-526	21	2015	10.1016/j.cmet.2015.03.002	25863245	102	L
Moschetta Antonio	Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23	Review	51-69	15	2016	10.1038/nrd.2015.9	26567701	220	L

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

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

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

☒

4 - Call-specific questions

Eligibility	
I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria.	☒
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	☒

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Data-Related Questions and Data Protection (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)	
For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.	☒
Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?	☒
The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	☒
The Ministry of Health occasionally could contact Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	☒
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

An estimated 40.000 Italians are affected by one of the four autoimmune liver diseases (AILDs). Etiopathogenesis is unknown, disease course unpredictable and therapeutics are limited and with the burden of side effects. Obstacles to developing rare disease treatments include difficulties in timely patient diagnosis, small numbers and geographically dispersed patients and scientific experts, a lack of data on natural history studies, and missing biomarkers to support clinical development of new therapeutics. The Italian AILD Clinical Research Network (IT-AILD-CRN) will be built upon the existing Italian PBC and PSC Registries, made possible by major financial contributions by NIH grant and Industry with an existing network of >70 centres. The IT-AILD-CRN aims to enhance Italian research and public health infrastructure on rare AILDs by providing scientists, physicians, patients and policy-makers with a consistent instrument to improve knowledge, diagnosis and treatment of rare diseases.

Background / State of the art

AILDs are a group of four disorders of the liver and the bile ducts (i.e. primary biliary cholangitis, PBC; primary sclerosing cholangitis, PSC; autoimmune hepatitis, AIH; IgG4-related cholangitis, IGG4-RC) arising as a result of a complex interaction between still unknown environmental factors and genetic susceptibility. Individuals with AILDs are often confronted with a diagnostic odyssey and diagnostic delay, putting high burden on the affected individual and their family and being associated with an increased risk of losing therapeutic effectiveness and developing irreversible organ dysfunction. Due to the low prevalence of these rare diseases, expertise is scarce and scattered, available in only a small number of centres. This makes it hard for the healthcare system to develop expertise locally and for patients to reach a timely and

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

accurate diagnosis. In addition, this opens for health inequities amplified in regions with small populations and lower income, e.g. southern regions. Furthermore, the majority of AILDs are complex and multi-systemic, requiring coordinated and integrated response from health systems. The complex nature of rare diseases and their infrequency require a transition from a multi-disciplinary healthcare model to a *‘networked care’* model, through which expertise can be accessed from across a national, regional network of experts to inform care locally.

Description and distribution of activities of each operating unit

The IT-AILD-CRN is an initiative engaging and supporting the rare disease community, including scientists, physicians, patients and policy-makers to develop a person-centred national network of care and expertise for all persons living with an AILD in Italy.

A major aim of the IT-AILD-CRN is that every university hospital will have a rare disease unit. For this reasons, the four operative units that have been selected, multi-centre collaborative hubs of expert centres, are homogeneously distributed from the South to the North of the country. Much time and energy will be spent in trying to identify all rare liver disease experts and regional hubs in each region. Hopefully this will enable hospitals to facilitate care pathways for suspected rare disease patients through a hubs-and-spoke model.

The PI and co-PI lead the Centre for AILD based in Monza, ERN centre for RARE-LIVER (UO1), and co-founded the PBC & PSC Registries that enabled the development of a nationwide patient’s cohort for these conditions and conduct innovative research on disease course and biomarker discovery. These registries have collected and continue to collect extensive clinical, molecular and genetic data on hundreds of participants. They have established a recruitment, sample logistics and phenotyping infrastructure that captures clinical data from National Health Service (NHS) source and is part of international Consortia for AILD, i.e. Global PBC Study Group and International PSC Study Group (iPSCg). They will coordinate the effort of development the IT-AILD-CRN by integrating the existing network of centre and expertise and develop a patient’s registry and biobank.

The IT-AILD-CRN aims to be expanded beyond PBC and PSC, to autoimmune hepatitis and IgG4-related cholangitis. Data collection will include environmental, lifestyle, and microbiota data. The disease-oriented biobank will build on existing multi-centre sample collection (held in Monza), which will be complemented with innovative components, resources, technologies and expertise and embedded into this scientific project. Monza will be the national coordinator and will address issues such as legislation or national and EU funding systems.

UO 2 and 4 (i.e. Bologna and Palermo) will coordinate the recruitment based on their long-lasting experience as founder of the ITALian.Liver.CAnCER (ITALICA), a nationwide consortium including all Hepatology Unit across the country and delivering best practice from diagnosis to therapies in HCC over the last decade. In addition, they will bring their expertise in two of the most relevant complication of cholangiopathies, i.e. liver cancer (Bologna) and portal hypertension (Palermo).

UO3 (i.e. Bari), other than being a recruiting centre, will coordinate the centralized analysis on sample collected and stored in the biobank based on the expertise of Prof. Moschetta’s lab in the physiopathology of autoimmune, cholangiopathies. UO3 will offer support with a broad spectrum of ‘-omics’ technologies on vast amounts of molecular information from biological samples, which will be analysed in combination with clinical phenotype and collected lifestyle data of individuals.

IT-AILD-CRN envisage the development of a research infrastructure for Italy that will serve the key resource needs of biomedical researchers seeking to identify factors important to the aetiology and disease course of rare autoimmune liver diseases.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

RESEARCH - improving the knowledge about natural history and variant disease courses, improving case definition, genotype-phenotype correlation, risk stratification, identifying meaningful endpoints for clinical trials through the development of a multi-disease registry and biobank within the IT-AILD Clinical Research Network.

The IT-AILD Clinical Research Network includes:

- Prospective population cohorts of participants with all the four AILDs, recruited into a patient's registry; this will be a multi-purpose instrument for improvement, through disease modelling by traditional biostatistics and novel machine learning tools, of case definition, revision of disease classification, evaluation of indication to treat and risk stratification, as well as safety, effectiveness, feasibility, limitations and benefits of diagnostic and therapeutic strategies under real-world conditions.
- Biobanks of different formats (based on collections of DNA, liver and gut tissue, PBMC, blood, urine, stools, along with related medical, environmental, life-style and follow-up data) quality standards meeting Europe-wide networking of biobanks;
- Technologies and high-throughput analysis platforms and molecular tools to probe gene, protein and metabolite activities;
- Sound Governance system building on input by all stakeholders that will also rule ethical and legal aspects;
- Coordination with the Regional Registries for rare diseases (available only for PSC), in collaboration with National Registry or Rare Disease at the Istituto Superiore di Sanità, and with the local Health Authorities (ASL), in order to ensure timely diagnosis and appropriate therapy, through the adoption of specific, agreed protocols;
- Advice and support to national health service (SSN) physicians (mainly general practitioners and general gastroenterologists) regarding rare diseases and the availability of appropriate drugs for their treatment;
- Development of services available for citizens and associations: phone help-line, specialist advice (e.g. Q&A to the Expert), dedicated website, production of information material (online and leaflet paper) about AILDs, referral centres per region and the availability of novel drugs;

Participants will provide a very wide range of information about their health and well-being since recruitment:

- Online questionnaires: data on a range of exposures and health outcomes that are difficult to assess via routine health records, including diet, food preferences, work history, pain, cognitive function, digestive health and mental health.
- Imaging: liver MR imaging for PSC and IgG4-RC.
- Samples: blood, urine and stools are collected from all participants.
- Biopsy: digital pathology images for those who underwent liver biopsy (and gut biopsy if inflammatory bowel disease is present)
- Repeat baseline assessments: a full baseline assessment is undertaken on a yearly basis.

Specific aim 2

PATIENT'S ACCESS - To improve patients access to rare disease care pathways and therapies, the evaluation of therapeutic safety and effectiveness under real-world conditions, and to support the regulatory evaluation of the benefits and risks of medicines.

IT-AILD Clinical Research Network will support a broad range of clinical research tools that facilitate clinical trial design, patient recruitment and regulatory compliance. In particular, to accelerate the translation of novel interventions, an accelerated Clinical Trial Agreement will be developed to reduce negotiation time and contracting delays for industry-sponsored multisite clinical studies; an umbrella agreement to harmonise approach for roles and responsibilities of the single institutional review board (IRB) and participating sites, among the others.

Evaluating the safety, effectiveness, and long-term health benefits as well as the health economical and societal benefits of preventive care programs, diagnostic strategies, and therapies, such as orphan drugs, and increasing the evidence base and recommendation grade of guidelines.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

IT-AILD Clinical Research Network will boost the contribution of academia regarding authorized drug repurposing for rare diseases and overcome the hurdles that hinder drug repurposing for AILDs such as limited knowledge about regulatory and reimbursement processes by physicians. Healthcare professionals involved in drug repurposing should become better educated in the regulatory field and understand the advantages of a marketing authorization over off-label use. Increasing knowledge in academia about the regulatory system, perhaps centralized on a national level as well as international efforts. Second, healthcare professionals involved in drug repurposing together with private and regulatory actors will have to learn and understand each other's drive and language.

Specific aim 3

INTEGRATED CARE SYSTEM: To develop a partnership between primary care, hospitals, and rare disease hubs to overcome disjointed care for rare diseases and foster alliances and innovation among rare disease healthcare stakeholders.

IT-AILD Clinical Research Network will develop Regional integrated multi-disciplinary centres of excellence (regional hubs) for care of patients with AILD that offer organized one-stop clinics where patients would undergo pre-planned diagnostic and follow-up tests and see all relevant specialists and the multi-disciplinary team at one visit at the hub of their care. In this network every individual with a rare AILD should have a named care coordinator within a Centre of Excellence to ensure they can access information and support as needed. This will maximise biomedical research translation for the benefit of patients, economy and industry. In addition they will offer education and training for medical professionals, communication with local healthcare providers, collaboration with patient organizations. Economic impact assessment for the local Health Service of the model application in terms of cost-efficacy, reproducibility and reduction of diagnostic delay will be performed.

Experimental design aim 1

Registry design: The Registry will provide a framework for several types of observational study designs. In principle, it is designed to answer a set of overarching research questions (see below) through a cohort study; additional studies may be nested as sub-studies within the registry framework to address secondary objectives or questions that arise during the course of the registry.

Research questions:

1. Assessing natural history, including estimating the underlying prevalence rate of AILDs and examining trends of disease over time;
2. Identifying groups at high risk of treatment failure and disease progression; describing prognosis and estimating survival;
3. Determining clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness of approved, novel and repurposed treatments, including for the purpose of supporting value-based care, or generating real-world evidence for regulatory decision making.

Type of outcome of interest:

-Disease prevalence over the years

-Response to therapies: this will be assessed for each disease and for each approved and off-label drugs available in clinical practice.

-Development of complications of portal hypertension (varices, ascites and hepatic encephalopathy requiring hospital admission, variceal bleeding), hepatocellular carcinoma and end stage liver disease.

-Survival at specific time-points

Target Population

Inclusion criteria: All patients with AILDs, i.e. PSC, PBC, AIH and IgG4-RC, living in Italy and aged at least 17 years can be included in the database. Willing and able to give informed consent prior to any study specific procedure being performed.

Diagnosis of AILD will be done according to the most recent published guidelines (EASL).

Exclusion criteria: Subject unwilling to participate at the study.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Criteria for withdrawal of participants: Patients are withdrawn from the study in the following cases:

- The patient has stably emigrated to another country;
- The patient has explicitly declared his/her unwillingness to continue (opt-out).

Feasibility of cohort development: We anticipate that already 65 principal investigators (PIs) from secondary and tertiary hospital or university departments across the Country have agreed to participate to this project. They will recruit to the study patients with AILDs followed in their clinical practice. It is expected that the majority of patients will be recruited from tertiary centres. Considering the number expected to be recruited from these centres we expect to recruit within the first 18 months of the project approximately 30% of the total expected AILD population estimated in Italy. As the study goes on we plan to extend the number of centres with the aim is to include all centres that follow patients with AILD.

AILD bio-repository: this is a collection and storage of human samples and tissue samples, but also of images and digital slides. It will contain:

- Samples: blood, urine, stools, liver and gut tissues for omics analyses;
- Imaging: Abdomen MR imaging, for patients with PSC and IgG4-RC for radiomics and quantitative radiology studies;
- Digitalized slides of liver and gut tissue for computation pathology studies.

Experimental design aim 2

A broad range of interventions will be implemented to 1) facilitate clinical trial design and patient recruitment; 2) design and carry out phase IV studies to evaluate the therapeutic safety and effectiveness under real-world conditions of approved molecules; 3) boost the contribution of academia on drug repurposing.

1) To tackle patient-level barriers in trial enrollment a task force will be created with representatives from scientific associations (FISMAD), regulatory bodies (AIFA), patient advocacy programs (PAO, i.e. AMAF and EpaC), industry with the following objectives:

- to prioritize assessments on criteria for patients who are generally excluded from trials (e.g. patients with variant disease; those with normal liver function tests; those with active inflammatory bowel disease) to come up with recommendations for a more nuanced approach to determining eligibility.
- To implement creative clinical trial designs such as enrichment designs, master protocols, and basket trials to maximize patient participation and efficiency.
- To implement single-arm trials compared with synthetic control arms to overcome the limits of RCT with placebo arms. These are more attractive to patients, tend to accrue rapidly, and may be sufficient for regulatory approval in rare diseases.
- To accelerate the translation of novel drugs, an accelerated Clinical Trial Agreement will be developed to reduce negotiation time and contracting delays for industry-sponsored multisite clinical studies.

2) Promotion of the generation of real-world evidence (RWE) studies through a framework with academic and research institutions to conduct phase IV efficacy and safety research, to provide earlier access to promising drugs. Expert opinions from KOLs will be collected on designing and drafting RWE-related projects, strategies, and work plans.

It will be established a regulatory system of RWE based on consensus across various stakeholders (mainly industry and academia) to enhance regulatory efficiency and provide better outcomes for patients, all for better health care decisions. Workshops and initiatives will enhance the training of academia and healthcare providers in the generation of RWE from patient registries and observational studies.

3) IT-AILD CRN will tackle some of the hurdles that hinder drug repurposing for AILDs such as limited knowledge about regulatory and reimbursement processes by physicians, and implementation of economic incentives by the governments in collaboration with public-private partnerships, with the aim to accelerate availability of therapeutics for rare AILD. The following initiative will be implemented:

- Organizing collaborative initiatives involving pharmaceutical companies, small- and medium-sized enterprises, academic

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

scientists, PAO, and regulatory authorities in order to accelerate the identification and validation of repurposed compounds. This is the key to ameliorate the trial design by defining valid endpoints, the minimum number of patients to be enrolled, and the study format.

- Development of a pipeline of computation (in silico) drug repurposing taking advantage of the publicly available large-scale biological, and electronic health-related for existing drugs and diseases along with the high-throughput data generated and accumulated by the Italian PBC and PSC registry over the years.

Experimental design aim 3

Implementation of patients' care pathways (PCP) in order to facilitate equitable access to timely diagnosis and delivery of high-quality, accessible, and cost-effective healthcare for all patients with AILDs. PCP is considered crucial in providing patient-centered care and in the promotion of efficient use of resources. PCP does not overlap with Clinical Practice Guidelines (CPGs), but can rather represent a tangible organizational strategy to implement and apply CPGs in the single healthcare provider's environment. This will be implemented within the European reference network (ERN) already in place in Italy for some autoimmune rare diseases. The steps below will be followed:

1. Mapping of existing patients' care pathways and patient perspectives: this will provide a picture of the current practice across the different centers and collect patients' stories and perspectives on their experience with their care and their disease. The mapping of existing PCP followed in all the HCPs of the Country by means of an ad hoc questionnaire which will be focused on the organizational analysis of the PCP that patients from the referral to the follow-up in each center involved in the AILD-CRN. In order to collect the views and perspectives of patients, a survey will be sent to patients via email. This will contain an introduction aimed at explaining the scope of the survey, a demographic series of questions to have a profile of the responders, and a few questions with multiple choice.
2. Consensus on an optimized organizational model on the AILDs patients' care pathway: this will be reached among stakeholders (expert clinicians, investigators, patients' representatives, health economists, and healthcare managers) on an optimized common reference organizational model on the patients' care pathway. It would not be practical to have expertise in every disease at every specialist center. Regional hubs can provide an opportunity to acquire and maintain knowledge through research and interaction. They will offer multi-disciplinary teams meeting of all the AILDs to manage patient care and local resources effectively and efficiently. The centers are not necessarily specific locations but may be 'virtual', using appropriate technologies to bring experts together. Timely referrals to the hub centers can be important in reducing the time it takes to receive a diagnosis. The use of new technologies, i.e. telemedicine, will mean that patients can access expert services remotely. This would reduce the need for patients to travel and allows the creation of networks of experts who work together across hospitals. Although the hubs may provide all the essential expertise, in almost all cases most of the care is provided locally by local hospitals, primary care teams, and in the patient's home. Therefore, centers must have protocols in place to share their expertise with local services. This will require the development of shared protocols for effective communication and information sharing between the center, local teams, and the patient.
3. Define Key Performance Indicators (KPI) needed to assess the performance of the organizational procedures, their impact on the disease outcome, and the economic and organizational sustainability of the healthcare providers. Process indicators (e.g. time from patients' referral to access to the center, time to diagnosis, time to access to first and second-line therapies, etc.) and outcome indicators (e.g. how an organized care flow may impact the disease activity) will be assessed.
4. Development of an optimized common care pathway model, related KPIs, and of instructions for its application in specific healthcare contexts.
5. Assessment of the applicability and adaptability of the optimized common patient care pathway in specific healthcare providers using related KPIs.

Picture to support preliminary data

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

grafico.dd.pdf

Hypothesis and significance

Current centre-based databases or administrative registries (available only for PSC within the National Rare Disease Department at the Istituto Superiore di Sanità) are limited by data fragmentation and duplication because of uncoordinated parallel activities with unharmonized data models, lack of sustainability funding through industry-independent public sources. These create insufficient geographical coverage resulting in small cohorts, non-adherence to data FAIRness, particularly semantic interoperability, disruption of data exchange and cross-site analysis, non-compliance with data protection regulations resulting in the discontinuation of some older patient registries following the inception of the GDPR in 2018, and the lack of involvement of patients and patient groups.

Networking scientist, expert centres and patient organisations is a necessary step to strengthening the health care system for rare liver diseases patients.

The IT-AILD Clinical Research Network foresees a project aiming to build a coordinated, large scale nation-wide research infrastructure in Italy of de novo collections of quality-assessed clinical and epidemiological data and biological samples from participants, with the final aim to enhance awareness, knowledge, and clinical management and therapy of rare, autoimmune liver diseases. IT-AILD Clinical Research Network will build on existing sample collections, resources, technologies and expertise, which will be specifically complemented with innovative components and will be properly embedded into Italian and European scientific, ethical, legal and societal frameworks. Long-term sustainability will be achieved by appropriate funding and financing solutions.

The IT-AILD Clinical Research Network will be a public-funded research network of 20 hubs (one per Region) focused on AILD and working locally with a hub-and-spoke model. The enrolment will follow a top-down approach, i.e. large expert centers with great outreach in their specific regions are motivated via their inherent scientific interest to join the network and enroll known and newly diagnosed patients on the various protocols. This process ensures an overall high quality of data through the expert-mediated enrolment and data entry process, leading to a good coverage for diseases whose management necessitates regular visits to large expert centers. Principles of data ownership, informed consent and data security should be applied in accordance with the General Data Protection Regulation (GDPR).

This network will foster collaborative research among scientists to better understand how the four rare diseases progress and to develop improved approaches for diagnosis, management and treatment; improving the availability of rare disease information, treatment, clinical studies, and general awareness for both patients and the medical community; and develop a collaborative network with patient organizations (patient advocacy groups) to support rare diseases research.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

COLLECTION, MANAGEMENT, AND STORAGE OF DATA

Data are collected in the form of electronic Case Report Forms (e-CRF) that are completed by clinicians at baseline and thereafter on an annual basis. The researcher should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported. Data collected are the following: Patient registration id, visit date, diagnosis date, informed consent, demographic and anthropometric, medical history, prior and concomitant medications, vital signs at the visit, hematology and chemistry, and quality of life (using validated questionnaires). Source documents are all the information, original records of clinical findings, observations, or other activities of a clinical study necessary for the reconstruction and evaluation of the study itself. The data will be input and managed through the use of electronic CRF (eCRF) developed with the RedCap Cloud platform and accessible via a specific url (<https://eulogin.redcapcloud.com/#cid=nph2020&act=list&studyId=362>).

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Data collection is the responsibility of the staff at the center involved in the clinical study under the supervision of the center's Principal Investigator.

To protect data security and privacy, eCRF users will access exclusively via a username and password log-in system. Access credentials will be generated by the study admin and communicated to the users with an automatic email generated by REDCap Cloud. The users must change the password after the first login. The password will expire every three months. An alphanumeric code composed of the center ID and the subject number (ex: HEITMB-001) will be assigned to all patients and data will be pseudo-anonymized. To keep track of patients' clinical records and subject number association, every center will store in a separate encrypted and password-protected file the alphanumeric code together with patients' anagraphic data; this file will be never shared with the Sponsor data manager, database manager, and/or statistician. No one except the study admin will be authorized to extract study data.

BIOLOGICAL SAMPLES

Biological samples will be collected at the time of recruitment and on a yearly basis (blood, urine, stools). The collection of bile and liver tissue depends on the specific procedures (ERCP, liver biopsy, colonoscopy) which are performed based on clinical needs. Due to the improvement in the diagnostic process of this pathology, the magnetic resonance images will be analyzed by imaging companies that will process fully anonymized images using cutting-edge digital technologies and provide metrics that will be stored and analyzed only by the PI of this study.

At clinical visits, participants can provide (facultative):

- Blood samples (whole blood, serum, plasma, and PBMC) and urine will be stored in aliquots at -80°C.
- Stool samples: participants will be instructed to bring a stool sample (fresh sample, defined as collected < 24 hours stored in the refrigerator at home before their clinic visit) in collection tubes.
- A minor part of the formalin-fixed paraffin-embedded liver and gut tissue from liver biopsies and endoscopic procedures carried out based on clinical needs might be used for the purposes of this project (facultative).
- Bile sampled during an ERCP carried out based on clinical needs might be stored in cold refrigeration/freezers (-80 °C) and used for the purposes of this project (facultative).

Biological samples will be processed and stored by research personnel (the University of Milano-Bicocca) and analyzed at the operative unit 3 (University of Bari) that will coordinate the analytical part of the project.

Statistic plan

The final data will be checked for plausibility and validity by the biostatistician, before performing the analysis. Descriptive statistics will be expressed in terms of mean (standard deviation) or median (range, interquartile range) for continuous variables and as absolute and relative frequencies for categorical variables.. Inferential procedures (hypothesis testing and confidence intervals) and regression models will also be properly applied depending on the purpose of each specific analysis. All analyses will be performed using R software (version 4.2).

Below are reported key study definitions:

- STUDY PERIOD: The start of the study is defined as a diagnosis of AILD. The end of follow-up is the last visit or date of LTx or the date of death.
- OUTCOME MEASURES: Response to therapy (defined as ALP<1 x upper limit of normal (ULN)); bacterial cholangitis, development of cholangiocarcinoma, liver decompensation (defined as variceal bleeding, the first evidence of ascites, hepatic encephalopathy requiring hospital admission); LT or death.
- HIGHER RISK OF DISEASE PROGRESSION: Patients having disease progression will be defined as 1) those having a progression in LSM at fibroscan at 12 months (change in liver stiffness > 1.3 kPa/year) for all AILD patients; or 2) progression in bile duct strictures and dilatation (evaluated at MCRP using traditional semiquantitative scoring such as Amsterdam criteria and Anali criteria) in PSC and IgG4-RC;

Below are reported key statistical factors:

- ADJUSTMENT: The appropriate adjustment for the stage of disease (by using serum bilirubin, platelet count and albumin)

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

at presentation is required in order to reduce an unavoidable lead-time bias.

- **SELECTION BIAS:** A referral bias, as a result of systematic selection of patients from tertiary-care centres, might enrich our cohort of more severely diseased patients. However, among the 70 centres that already agree to participate in the study < 20% are tertiary centres. In addition, the aim of our study is to recruit all patients with PSC under clinical care in Italy.

- **COUNFOUNDERS:** To control for confounding in the analyses, we will collect data on all known, previously identified confounders. Multivariable regression and propensity score-based methods will be applied to adjust for measured confounding.

- **LOSS TO FOLLOW-UP:** Ongoing maintaining up-to-date participant details and clinic data rely on the patient keeping their consent to the study, their active clinical follow-up in the centres and the active engagement of PIs in each centres to submit the data. Patients lost to follow-up will be contacted by telephone by the PI or the clinician looking after them in each centre for an update on their clinical status and as a reminder to continue the clinical monitoring. Retention and follow-up of participants may be improved by using social media, e.g. participants will receive regular updates on the progress of the project and news on the discoveries in the disease by email and could be invited to join a Facebook group and/or follow a Twitter feed. This will be performed through the patient association group Associazione Malattie Autoimmuni del Fegato (AMAF) recently created in Italy for patients with PSC and other autoimmune liver diseases.

These systems will certainly increase the motivation of PIs and patients and reduce the number of patients lost to follow-up and may reach participants who have moved addresses and would otherwise be lost to follow-up. A proportion of loss to follow-up is not avoidable, however. Stratification-based techniques such as standard regression adjustment as well as methods such as inverse probability-of-censoring weighted estimation will be evaluated as a means to correct for selection bias due to loss to follow-up (informative censoring).

Statistical analysis

IDENTIFICATION OF FACTORS ASSOCIATED WITH RESPONSE TO THERAPY: There are limited therapies that proved efficacy in AILDs. Several molecules are under investigation. Definition of response commonly used is based on the liver function tests improvement. We will explore several other parameters, such as liver biochemistry, liver stiffness by fibroscan, MRCP metrics, and fit a multivariable model using logistic regression to search for new prognostic markers.

IDENTIFICATION OF FACTORS INFLUENCING THE PROGRESSION OF AILDS AND AFFECTING MORTALITY: We will fit a multivariable analysis using Cox's proportional hazards regression model of diverse explanatory variables available at baseline. We will calculate the time from the diagnosis of disease to an event. The date of diagnosis is defined as the date of the first clinical evidence of disease (first abnormal liver biochemistry or imaging or the date of the diagnostic liver biopsy). Events reject end-stage liver disease requiring LT, as follows: (1) death from a liver-related cause, meaning liver failure, variceal hemorrhage, or HCC; (2) LT for AILD. Participants who will not reach an event within the end of a data lock will be censored at the date of their most recent blood tests or the date of non-liver-related death, if applicable.

Assessment of safety and long-term efficacy of novel therapies: We will evaluate prospectively laboratory investigation and the treatment response to novel therapies that are entering the clinical practice, e.g. fibrates, oral vancomycin, and experimental drugs.

Timing of analysis data

Funding will cover the study for 24 months and support the establishment and first development of the AILD-CRN that aims to run as a long-term strategy to support care and research in these rare conditions across Italy.

Harnessing the platform already in place, the enrollment will start in the first 3 months. We estimate a median recruitment rate of 250 AILD patients per month and reach 6000 patients at the end of the funded period. The first data lock and data analysis will be performed at month 18 and carried out at regular intervals.

Over the course of the study, we will ensure additional funding sources to support the follow-up of this project.

5.6 Expected outcomes

1. Development of a network of multidisciplinary specialized expert hubs (one per region) that:

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

- Increase awareness of AILDs;
- Oversee research strategies at the local and national levels and develop cutting-edge knowledge in AILDs;
- Lead peer-to-peer learning, sharing of knowledge, resources, and capacities to strengthen the health system for AILDs at local level;
- Serve patients efficiently and effectively in a hub-and-spoke organization designed in order to allow fair access to diagnosis and therapy;
- Provide easy access to manufacturer's drugs, repurposes drugs and drive compliance;
- Improve outcomes evaluation.

2. Creation of a Task Force of scientists, HCP, PAO, regulatory body, and industry to develop a framework to enhance clinical trial access in order to:

- facilitate clinical trial design, patient recruitment and regulatory compliance;
- design and carry out phase IV studies to evaluate the therapeutic safety and effectiveness under real-world conditions of approved molecules;
- boost the contribution of academia on drug repurposing.

3. Implementation of Patient clinical pathways (PCP)

The PCP will enable to evaluate the adequacy of the activities carried out with respect to the objectives, the reference guidelines, and the resources available, leading, through the measurement of activities and outcomes, to the improvement of the effectiveness and efficiency of each intervention. These care networks are essential for implementing equity programs of access to diagnostic and therapeutic pathways and for contrasting care inequalities.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

- The low prevalence of AILD represents the major challenge in studying disease courses up to running clinical trials. Based on the epidemiological studies reporting prevalence rates of AILDs ranging between 3.85 to 16.2 per 100,000 persons, the estimated prevalence of each AILD in Italy ranges from 2000 to 10.000. Based on this we estimate to enroll approximately 6000 patients in the first 2 years. The coordinating center already run the Italian patient's registry of PBC and PSC with more than 60 sites included and several hundreds of patients enrolled, which will be harmonized with the new Registry within the IT-AILD CRN. In addition, support will be provided by the Italian Liver Patient Association for autoimmune liver disease (Associazione Malattie Autoimmuni del Fegato, AMAF) that have a platform for information and education of the patient's community.

- The infrastructure of the patient registry already in place lays the foundation for the developed of a the IT-AILD CRN Registry. In view of the fact that the existing PBC and PSC datasets may stretch back many years, it is not feasible to require fundamental changes to already existing data representations or individual registry infrastructures. A more practical solution would be one that encourages, wherever possible, the mapping of local registry data structures to common metadata constructs and the means of retrieving data on the basis of those mappings. The value of the data may be gauged from all the previous initiatives and endeavors to make them interoperable.

- The development of RWE is not trivial, with medical data, privacy protection, data sharing, and data standardization needing technical and statistical support. Data fragmentation, heterogeneity, and lack of transparency existing in several electronic healthcare databases should be tackled. Guidance on new types of data (e.g. health mobile data, electronic wearable device data) and the acceptability of overseas health care data (interoperability), e.g. within the ERN platform, should be generated, and well-connected or managed registration systems should be established. Universally accepted methodological standards should be applied to increase the transparency and reliability of generated RWE. The

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

implementation of artificial intelligence-driven technology will contribute to supporting the development of RWE, and regulatory agencies will also face interdisciplinary challenges.

- There are several challenges when drafting policies on inter-organizational collaboration and the successful implementation of such policies in practice. In the development of the patient care pathways, it is key to select the right hubs and networks in each region taking into account the clinical practice and the referral system in place. Issues such as the heterogeneous availability and quality of services (e.g. IT infrastructure) and the unequal distribution of care across the country mainly related to the social determinant, will be addressed. Bottom-up implementations, with the creation of the right circumstances to encourage healthcare professionals to voluntarily work together in a more integrative way, will be applied. An alternative strategy is a consultative approach, where interest groups or expert panels will be consulted in order to make a decision. Beforehand, we will reflect on the type and level of integration it is worth promoting in a specific region and agree on what we hope to achieve with integrated care (i.e., economic efficiency and increased quality of care). We must tailor policies to the particular context in which they will be implemented and rely on the willingness of all stakeholders (particularly the locals) and a good relationship of trust between them. Last, is the installation and use of feedback mechanisms to gain insight into the implementation of the PCP once it is underway.

5.8 Significance and Innovation

The significance of this project stands in its potential impact on the care delivered within the SSN:

1. Snapshot on the burden of AILDs in Italy
2. Improving patient's access to trials and proving safety/efficacy of expensive registered drugs, through phase 4 studies
3. Development of national care pathway enabling the delivery of a level of care to all patients, appropriate to their personal degree of risk with obvious health and economic benefits

The innovativeness of the study stands in the methodological approaches of the several projects within the CRN:

1. Exploration of the role of the gut-liver axis in AILDs and the potential to identify targeting pathways.
2. Definition of a -omics signature to discriminate different disease phenotypes and patterns of treatment response to therapy
3. Development of a pipeline of computation (in silico) drug repurposing
4. Implementation of an innovative single-arm trial compared with synthetic control arms to overcome the limits of RCT

5.9 Bibliography

- 1.Primary sclerosing cholangitis. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH.Lancet. 2013 Nov 9;382(9904):1587-99.
- 2.Primary Sclerosing Cholangitis: Burden of Disease and Mortality Using Data from the National Rare Diseases Registry in Italy. Carbone M, Kodra Y, Rocchetti A, Manno V, Minelli G, Gerussi A, Ronca V, Malinverno F, Cristofori L, Floreani A, Invernizzi P, Conti S, Taruscio D.Int J Environ Res Public Health. 2020 Apr 29;17(9):3095.
- 3.Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, Bosch S, Iqbal T, Ferguson J, Hirschfield GM. Gastroenterology. 2020 Sep;159(3):915-928.
- 4.Altered Gut Microbial Metabolism of Essential Nutrients in Primary Sclerosing Cholangitis. Kummén M, Thingholm LB, Rühlemann MC, Holm K, Hansen SH, Moitinho-Silva L, Liwinski T, Zenouzi R, Storm-Larsen C, Midttun Ø, McCann A, Ueland PM, Høivik ML, Vesterhus M, Trøseid M, Laudes M, Lieb W, Karlsen TH, Bang C, Schramm C, Franke A, Hov JR.Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1784-1798.e0.
- 5.Gut microbiota depletion exacerbates cholestatic liver injury via loss of FXR signalling. Schneider KM, Candels LS, Hov JR, Myllys M, Hassan R, Schneider CV, Wahlström A, Mohs A, Zühlke S, Liao L, Elfers C, Kilic K, Henricsson M, Molinaro

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

A, Hatting M, Zaza A, Drasdo D, Frissen M, Devlin AS, Gálvez EJC, Strowig T, Karlsen TH, Hengstler JG, Marschall HU, Ghallab A, Trautwein C. *Nat Metab.* 2021 Sep;3(9):1228-1241. doi: 10.1038/s42255-021-00452-1.

6. Open-label prospective therapeutic clinical trials: oral vancomycin in children and adults with primary sclerosing cholangitis. Ali AH, Damman J, Shah SB, Davies Y, Hurwitz M, Stephen M, Lemos LM, Carey EJ, Lindor KD, Buness CW, Alrabadi L, Berquist WE, Cox KL. *Scand J Gastroenterol.* 2020 Aug;55(8):941-950.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Harmonisation of the IT-AILD CRN Registry and biobank with the existing registries and biobanks
Strengthen liver disease and AILD patient's association capacity to act at local and national level
Improvement of a comprehensive ICT infrastructure
Building of a solid framework that addresses Ethical, Legal, and Social Issues
Presentation of ad interim analysis of gut-liver axis and FXR pathways in AILDs
Publication of ad-interim analysis on the epidemiology of AILD in Italy
Development of a task force to overcome patient-level barriers in trial enrollment
Development of a regulatory system to promote real-world evidence (RWE)
Set up of the framework to run phase 4 clinical trials and presentation of a synthetic placebo cohort
Mapping of existing patients, care pathways and patient perspective
Dissemination of the integrated patient clinical pathway model for AILD and assessment of its applicability and adaptability

Milestones 12 month

Month (M) 3 Establishing AILD-CRN governance, agreement, data management plan, bioresource management plan
M3 Agreement of standard operating procedures for biobanking and registry data handling
M3 stakeholder engagement plan
M3 production of list of potential regional hubs
M3 internet survey produced sent out online (open for 3 months) for the centres to guide PCP development
M6 production of a plan for integration and harmonization of registry platform with current national dataset
M6 integration of bioresource with current sample storage
M6 Addition of AILD to the agenda of SSN and gastroenterology/hepatology associations
M6 communication tools and interfaces implementation (website, e-mail lists, brochure and other printed materials)
M6 Establishment of a robust evaluation framework, including the objectives of evaluation, benchmarks and evaluation metrics, and define strategic and operative measures.
M12 Improvement of a comprehensive ICT infrastructure of the CRN (assess the current ICT infrastructure, interoperability issues, broadband connections, operating systems, network protocols, and data standards).
M12 annual report and minutes of the first year of IT-AILD CRN
M12 Developing trial-specific educational material as well as trial-general material with substantial meaningful patient advocate involvement
M12 Define Key Performance Indicators needed to assess the performance of the organisational procedure

Milestones 24 month

M24 Annual report and minutes of the second year of IT-AILD CRN
M24 Addition of AILD to the agenda of SSN and gastroenterology/hepatology associations
M24 Development of disease-specific models for treatment response and risk prediction based on traditional biostatistics, machine learning using clinical and radiological data, and computational pathology

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

M24 Presentation of data on ad interim analysis of gut-liver axis in PSC (serum bile acids and stools microbiota analysis) in patients treated with oral vancomycin (repurposed drug, trial protocol submitted)

M24 Presentation of data on ad interim analysis on FXR pathway in PBC in patients treated with bezafibrate vs obeticholic acid (cohort under-enrollment)

M24 promotion of legislative amendments and adopt necessary regulations concerning the implementation of fast track access of AILD patients in clinical trials

M24 Workshops and initiatives to enhance the training of academia and healthcare providers and promote the generation of RWE

M24 Report on future plans and fundings opportunities

Gantt chart

gant nuovo.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The infrastructure of the patient registry already in place at the School of Medicine and Surgery of Milano-Bicocca University, located in a 3000-square meter building in Monza (Building U8, Via Cadore 48, Monza) lays the foundation for the developed of a the IT-AILD CRN Registry. The biobank is held in Prof. Invernizzi's laboratory with facilities for sample processing and storage at -80° and a "data lab", with experts from several fields within the academia (informatics, data science, mathematics) and machine learning industry in partnership to develop cross-disciplinary innovative solutions. Professor Moschetta's laboratory (UO3) at the University of Bari has a wet laboratory for biological and molecular biology, cellular biology, biochemistry, and chemistry, the availability of standard equipment for cellular cultures and molecular biology, for Real-time PCR, sequencing, cell sorting, and FACS analysis. The laboratories are biosafety level (BSL) 2. Additionally, the center is equipped with facilities at the forefront of technological innovation, including Imaging Unit, equipped with imaging facilities, e.g., Laser Scanning Confocal Microscopy (confocal microscope Nikon ECLIPSE E600 and Nikon 60X planApo A/1.40 oil objective, coupled to a Laser Scan System Radiance 2100 camera), Immunofluorescence microscope (Zeiss Axiovert 200 equipped with Cool SNAP HQ camera), Live Cell Imaging, TIRF Microscopy, Spectral Imaging, and Photon Microscopy, KODAK Image Station 440, Kodak 2000R digital station equipped with CCD camera, high sensitivity digital imaging Biospace for beta-emitting TLC and membranes, and Flow cytometry.

Subcontract

Subcontracting of the Contract research Organisation of University of Milano-Bicocca (BiCRO) is planned to save time, reduce costs, absorb fluctuation in prices and gain access to specialized skills. BiCRO is more competing on the market compared to external CROs and offers biostatistical expertise in study design, development and analysis, CRF development and data monitoring and management using Redcap, regulatory support and pharmacovigilance.

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

Prof Granito from the UO2 in Bologna has long-lasting experience in the management of autoimmune liver diseases and published several seminal papers in the field of autoimmune hepatitis based on multicentre, national studies. Therefore, he will support the PI in coordinating the patient's recruitment and center (regional hubs) selection and identify and involve regional centres with expertise in AILD.

Dr Terzi within the same unit, based on her expertise in hepatocellular carcinoma (HCC), the most common complication of AILD and her participation in the Italian consortium ITALICA, will support the Unit to coordinate the patient's recruitment and center (regional hubs) selection.

Dr Cariello from the UO3 in Bari, has developed expertise as a biotechnologist in the field of cholangiopathies. With the PI

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

has made several accomplishments in deciphering molecular/metabolic processes underlying gastrointestinal/hepatobiliary pathophysiology, cardiometabolic disease, and cancer, with a particular focus on nuclear receptors, fibroblast growth factors and micro-RNAs as modulators of cellular/systemic metabolism in liver disease. She will coordinate the analysis on sample collected and stored in the biobank through the IT-AILD-CRN and will supervise Dr Binatti, ex-novo recruitment in the unit 3, who holds a PhD in biotechnology in the field of fibrosis, in applying cutting-edge technologies in the -omics field. Dr Zito in the UO 4 in Palermo, as ex-novo recruitment in the unit 4, will apply her knowledge acquired in the field of metabolic liver disease during her PhD studies, to support Prof Calvaruso in the project development.

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

What is already know about this topic?

AILD are rare conditions of the liver and bile ducts with limited understanding of their etiopathogenesis and disease course and therapeutics are hampered by the lack of accurate disease biomarkers and represent therefore a major challenge in gastroenterology (Carbone M et al., PMID: 24084655). The evolving research landscape and emerging large patient cohorts are creating unique opportunities to translate science into new therapies and care pathways in AILDs, with the potential to significantly improve the lives of AILD patients (Gerussi A, et al. PMID: 34951722; Carbone M et al. PMID: 27324985). Areas of unmet need in AILD in adults relate to diagnostic and prognostic assessment, primary therapy, symptom management, trial design and delivery, and structured care delivery (Dyson J et al. PMID: 25234946).

Details on what is already know about this topic

Drug development in AILDs is hampered other than by the lack of etiopathogenesis, by several other factors, including uneven or unequal recruitment, patient-physician communication, access and logistical considerations (including financial, geographic considerations), and the fear factor (e.g. of being randomized and ending up in the placebo arm). In this scenario, single-arm trials compared with synthetic placebo arms, (from historical cohort of registries) can become an appealing solution to push therapeutical discoveries. They are drawing increasing attention in the pharmaceutical industry and drug regulatory authorities due to their potential role in supporting drug development and regulatory decision making.

What this reasearch adds?

The IT-AILD-CRN will harness the increase awareness on rare liver diseases and the advances in digital technologies to foster the development of a national network to drive peer-to-peer learning and the sharing of knowledge, resources and capacities to strengthen health systems for rare diseases; develop regional integrated multi-disciplinary centres of excellence for care of patients with AILD that offer organized services and facilitate access to clinical trials and novel registered therapies. It will facilitate the rapid assessment of cost-effective new drugs and medical devices within clinical settings. Eventually, this will maximize biomedical research translation for the benefit of patients, economy, and industry (Rice S. et al. PMID: 32562892).

Details on what this reasearch adds

We aim to improve clinical trial entrance criteria that may unnecessarily restrict clinical trial access and providing recommendations for a more rational approach to determining inclusion and exclusion criteria. IT-AILD CRN will boost the identification of repurposed drug candidates based on systematic, computational, and/or experimental, patient-centered or drug-centered, approaches based on understanding the underlying pathophysiological disease mechanisms or having a better knowledge of the mechanism of the action of a given drug. Healthcare professionals should become better educated in the regulatory field and understand the advantages of a marketing authorization over off-label use. By integrating multi-source data related to drugs, disease phenotypes and trajectories, and gene expression signatures we will enable to enrich computational drug repositioning models and improve their performance and thus take them up to the next level.

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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

IT-AILD-CRN vision for trial innovation is to address critical roadblocks in clinical trials and to accelerate the translation of novel interventions into life-saving therapies. Features will include a single-IRB system, master contracting agreements, quality-by-design approaches and a focus on evidence-based strategies to recruitment and patient engagement. IT-AILD-CRN can be used to assess real-life effectiveness and safety of drugs, to confirm whether the efficacy estimates from trials hold up in „real life“. These and similar activities are intended to improve the quality and speed of clinical research within the IT-AILD-CRN for a broad range of research studies, with the ultimate goal of bringing more evidence-based treatments to more patients more quickly. With European Reference Networks ERN-RARE LIVER having become a reality, by the time the IT-AILD-CRN is released, it can be integrated and implemented within the European and international registry encompassing all AILD.

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

Early dialogue between healthcare professionals involved in drug repurposing, industry, payers, and regulators, will help to create a common ground and clear route to long-term availability and appropriate use of a drug. Also, the involvement of academia may lead to public-private partnerships in which societal values are captured, limiting the possibilities for exploitation of monopolies. Compared to de novo drug discovery, drug repurposing constitutes a very appealing option to save time and money and reduce the risk of failure. Drug repurposing might allow to save up to 7 years of experimentation, reducing the cost to approximately 300 million euros, and the risk of failure from more than 95% for newly-designed drugs to 45% for a repurposed one. IT-AILD-CRN can reassess technologies (e.g. quantitative MRCP) using registry data in multiple technology assessments at later points in the product lifecycle, in order to capture the real-life performance of the interventions.

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

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	338.000,00	338.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	390.000,00	22.000,00	368.000,00	36,80
3a.1 Equipment (Leasing -	32.500,00	0,00	32.500,00	3,25
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	241.100,46	0,00	241.100,46	24,11
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	45.000,00	0,00	45.000,00	4,50
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	80.000,00	0,00	80.000,00	8,00
7 Travels	29.000,00	0,00	29.000,00	2,90
8 Publication Costs	35.000,00	0,00	35.000,00	3,50
9 Dissemination	18.250,00	0,00	18.250,00	1,82
10 Overheads *	62.476,64	0,00	62.476,64	6,25
11 Coordination Costs	88.672,90	0,00	88.672,90	8,87
Total	1.360.000,00	360.000,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

- UO1: 120.000 euros - the full cost of the salary of one full professor and 1 associate professor, 2 months/person/year each.
UO2: 120.000 euros - the full cost of the salary of one full professor and 1 associate professor, 2 months/person/year each.
UO3: 38.000 euros - the full cost of the salary of one full professor (1 month/year) and a RTD tipo A, 2 months/year; 22.000 euros for 2 years for 1 RTDA (80.000 euros for 2 years) co-funded by the University of Bari.
UO4: 60.000 euro - the full cost of the salary of one associate professor, 2 months/person/year each.

(Data changed during the moratorium period)

Budget Justification	
1 Staff Salary	338.000 euro totally co-funded for 2 months/person/year each in UO1 for 2 professors, UO2 for 2 professors and 1 senior medical doctor, and UO4 for 1 professor; and in UO3 for 1 month/year for 1 professor and 2 months/year for 1 researcher.

Sent date: 08/07/2022 08.50

Sent date of moratorium changes: 09/07/2022 10.45

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

2 Researchers' Contracts	368.000 euro requested for: 1 research contract(RC) of 80.000 euros for 24 months 1 RC of 48.000 euros/year for 14 months 1 RC (80.000 euros for 2 years); 1 RTD type A (80.000) co-funded by University of Bari (22.000) 1 RC (80.000 euros for 2 years).
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	3 Ultra Low Freezer Freezer (-80 °) for UO1/2/4 for biobank sample storage.
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	All centres will have material for sample collection and storage and leaflet for patients to distribute to other centres. UO3 will need supplies for sample analysis being the coordinating center for the analytical part of the study.
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	The coordinating centre (UO1) and the two recruiting centres (UO2 and 4) will support the costs of the Contract Research Organisation in charge of the management of ethical committee documents and submission for all centres in the network.
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	The coordinating center (UO1) will support the costs of the biobank and registry development and management. The two recruiting centers (UO2 and 4) will support only the Registry Management System.
7 Travels	All centers will have costs for travel for monitoring the implementation of the project and attendance of conference to present ad-interim and final results.
8 Publication Costs	Publication costs on international, open-access scientific journals
9 Dissemination	Organisation of national meetings for project management and international meetings for dissemination purposes
10 Overheads	Each centre has a value of overheads between 6.1 to 6.5
11 Coordination Costs	Only the coordinating center (UO1) will support the costs of the sample shipment, ethical committee management costs for all centres, recruitment sample logistics, development of services for patients (e.g. helpline).

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Proposed total budget UO1 Institution: ASST Monza, Ospedale San Gerardo (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	120.000,00	120.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	23,90
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	10.000,00	0,00	10.000,00	2,99
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	50.500,00	0,00	50.500,00	15,09
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	25.000,00	0,00	25.000,00	7,47
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	40.000,00	0,00	40.000,00	11,95
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	1,20
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	2,99
9 Dissemination	6.250,00	0,00	6.250,00	1,87
10 Overheads	20.259,60	0,00	20.259,60	6,05
11 Coordination Costs	88.672,90	0,00	88.672,90	26,49
Total	454.682,50	120.000,00	334.682,50	100,00

(Data changed during the moratorium period)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Budget Justification	
1 Staff Salary	120.000 euros - the cost of the salary of one full professor (Pietro Invernizzi) and 1 associate professor (Marco Carbone), 2 months/person/year each.
2 Researchers' Contracts	1 research contract of 40.000 euros/year for 2 years (to be recruited)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Ultra Low Freezer Freezer (-80 °)
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Tubes and barcoded vials for sample collection and storage; serologic pipette; cell culture plates; cell culture media; cell separation media; essential culture reagents (e.g. media sera and supplements to support cell survival); leaflet for patients.
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	Contract Research Organisation (for ethical committee documents management for all centres).
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	Website, Biobank management software; Registry Management System; e-CRF development; 1 working station; cloud storage.
7 Travels	Travel for monitoring purposes and attendance of conference to present results.
8 Publication Costs	Publication costs on international, open-access scientific journals.
9 Dissemination	Organisation of national meetings for project management and international meetings for dissemination purposes.
10 Overheads	Institutional overheads 6.5%.
11 Coordination Costs	Sample shipment, ethical committee management costs for all centres, recruitment sample logistics, development of services for patients (e.g. helpline).

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Proposed total budget UO2 Institution: IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna (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	120.000,00	120.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	48.000,00	0,00	48.000,00	29,21
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	10.000,00	0,00	10.000,00	6,08
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	61.254,67	0,00	61.254,67	37,27
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	10.000,00	0,00	10.000,00	6,08
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	15.000,00	0,00	15.000,00	9,13
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,83
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	3,04
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,22
10 Overheads	10.097,83	0,00	10.097,83	6,14
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	284.352,50	120.000,00	164.352,50	100,00

(Data changed during the moratorium period)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Budget Justification	
1 Staff Salary	120.000 euros - the cost of the salary of one full professor (Fabio Piscaglia) 1 associate professor (Alessandro Granito) and 1 senior medical doctor (Eleonora Terzi) 2 months/person/year each.
2 Researchers' Contracts	1 research contract of 48.000 euros for 14 months (to be recruited).
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Ultra Low Freezer Freezer (-80 °).
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Tubes and vials for sample collection, and storage; serologic pipette; cell culture plates; leaflet for patients
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	Contract Research Organisation (for ethical committee documents management for all centres).
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	Registry Management System.
7 Travels	Travel for monitoring purposes and attendance of conference to present results.
8 Publication Costs	Publication costs on international, open-access scientific journals.
9 Dissemination	Organisation of national meetings for project management and international meetings for dissemination purposes.
10 Overheads	Institutional overheads 6.14%.
11 Coordination Costs	NA

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Proposed total budget UO3 Institution: Università degli Studi di Bari Aldo Moro (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	38.000,00	38.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	182.000,00	22.000,00	160.000,00	53,53
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	83.345,79	0,00	83.345,79	27,88
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	16.000,00	0,00	16.000,00	5,35
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	3,35
9 Dissemination	10.000,00	0,00	10.000,00	3,35
10 Overheads	19.554,21	0,00	19.554,21	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	358.900,00	60.000,00	298.900,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Budget Justification	
1 Staff Salary	38.000 euros the cost of the salary of one full professor (Antonio Moschetta) 1 month/year; and 1 researcher RTD type A (Marica Cariello) 2 months/year.
2 Researchers' Contracts	1 research contract for Eleonora Binatti (80.000 euros for 2 years); 1 RTD type A (80.000 euros for 2 years) co-funded by University of Bari (22.000 euros for 2 years) to be recruited.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	RNA/DNA extraction, gene expression analysis, Antibodies, Lipid extraction; serum analysis; IHC analysis; Tubes and vials for sample collection, and storage; serologic pipette; cell culture plates; leaflet for patients.
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	Travel for monitoring purposes and attendance of conference to present results.
8 Publication Costs	Publication costs on international, ope-access scientific journals.
9 Dissemination	Organisation of national meetings for project management and international meetings for dissemination purposes.
10 Overheads	Institutional overheads 6.5%.
11 Coordination Costs	NA

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Proposed total budget UO4 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone (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	60.000,00	60.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	39,59
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	12.500,00	0,00	12.500,00	6,19
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	46.000,00	0,00	46.000,00	22,76
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	10.000,00	0,00	10.000,00	4,95
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	25.000,00	0,00	25.000,00	12,37
7 Travels	6.000,00	0,00	6.000,00	2,97
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	4,95
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	12.565,00	0,00	12.565,00	6,22
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	262.065,00	60.000,00	202.065,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Budget Justification	
1 Staff Salary	60.000 euros - the cost of the salary of one associate professor (Vincenza Calvaruso) 2 months/person/year
2 Researchers' Contracts	1 research contract for Rossella Zito (80.000 euros for 2 years).
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Ultra Low Freezer Freezer (-80 °).
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Tubes and vials for sample collection, and storage; serologic pipette; cell culture plates; leaflet for patients.
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	Contract Research Organisation (for ethical committee documents management for all centres) .
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	Registry Management System.
7 Travels	Travel for monitoring purposes and attendance of conference to present results.
8 Publication Costs	Publication costs on international, open-access scientific journals.
9 Dissemination	NA
10 Overheads	Institutional overheads 6.2%.
11 Coordination Costs	NA

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Principal Investigator Data

Cognome: Invernizzi
 Nome: Pietro
 Genere: M
 Codice fiscale: NVRPTR68A24F205X
 Documento: Carta d'identità, Numero: AX1431184
 Data di nascita: 24/01/1968
 Luogo di nascita: Milano
 Provincia di nascita: MI
 Indirizzo lavorativo: Via G. Pergolesi 33
 Città: Monza
 CAP: 20900
 Provincia: MB
 Email: pietro.invernizzi@unimib.it
 Altra email: pietro.invernizzi@unimib.it
 Telefono: +393396820396
 Qualifica: Professore ordinario equiparato a Dirigente medico di secondo livello
 Struttura: ASST Monza
 Istituzione: ASST Monza
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? No
 Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università di Milano-Bicocca
 Nome istituzione SSN: ASST Monza, Ospedale San Gerardo
 Tipo contratto: Professore Ordinario convenzionato SSN con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

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

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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MR1-2022-12376395	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Invernizzi Pietro

Project validation result

Message: Success

Project validation result after moratorium changes

Message: Success

		3	6	12	24
AIM 1	- establishing AILD-CRN governance, agreement, data management plan, bioresource management plan - agreement of standard operating procedures for biobanking and registry data handling - stakeholder engagement plan				
	- production of a plan for integration and harmonization of registry platform with current national dataset - integration of bioresource with current sample storage communication tools and interfaces implementation (website, e-mail lists, brochure and other printed materials) Establishment of a robust evaluation framework, including the objectives of evaluation, benchmarks and evaluation metrics, and define strategic and operative measures.				
	- Improvement of a comprehensive ICT infrastructure of the CRN annual report and minutes of the first year of IT-AILD CRN				
	- Development of disease-specific models for treatment response and risk prediction based on traditional biostatistics, machine learning using clinical and radiological data, and computational pathology - Presentation of data on ad interim analysis of gut-liver axis in PSC (serum bile acids and stools microbiota analysis) in patients treated with oral vancomycin (repurposed drug, trial protocol submitted) - Presentation of data on ad interim analysis on FXR pathway in PBC in patients treated with bezafibrate vs obeticholic acid (cohort under enrollment)				
AIM 2	- Addition of AILD to the agenda of SSN and gastroenterology/hepatology associations				
	- Developing trial-specific educational material as well as trial-general material with substantial meaningful patient advocate involvement				
	- promotion of legislative amendments and adopt necessary regulations concerning the implementation of fast track access of AILD patients in clinical trials - Workshops and initiatives to enhance the training of academia and healthcare providers and promote the generation of RWE				
AIM 3	- production of list of potential regional hubs - internet survey produced sent out online (open for 3 months) for the centres to guide PCP development				
	- Define Key Performance Indicators needed to assess the performance of the organisational procedures				
	- addition of AILD to the agenda of SSN and gastroenterology/hepatology associations - annual report and minutes of the second year of IT-AILD CRN - report on future plans and fundings opportunities	-			

Italian PBC & PSC Registry and biorepository

BIOBANK

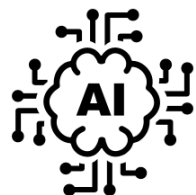
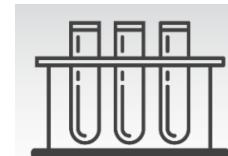


Biomarkers
discovery

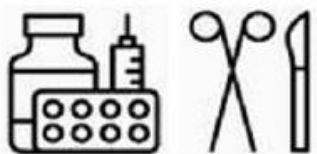


Disease modelling

CLINICAL DATA REGISTRY



AI-driven
approach



Clinical trials &
drug repurposing



Clinical
Epidemiological



Surveillance

