



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Deliberazione del Direttore Generale N. 790 del 06/09/2023

Proponente: Il Direttore UOC AFFARI GENERALI

Oggetto: Stipula Protocollo d'Intesa con l'IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, l'ASST Crema e la IRCCS Fondazione Don Gnocchi Milano per la realizzazione del Progetto di Ricerca dal titolo “PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO) Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabiIomic assessment”

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 06/09/2023 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI

Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE

Angela Anneschiarico - DIREZIONE SANITARIA

Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI

Oggetto: Stipula Protocollo d'Intesa con l'IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, l'ASST Crema e la IRCCS Fondazione Don Gnocchi Milano per la realizzazione del Progetto di Ricerca dal titolo "PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO) Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabilomic assessment"

Il Direttore UOC AFFARI GENERALI

a conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue ed i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l'insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell'art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

Premesso che

- nell'ambito del PNRR Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1 – tematiche progettuali Malattie Croniche non trasmissibili, è stato approvato un finanziamento per il progetto di ricerca dal titolo "PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO) Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabilomic assessment", proposto dall'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, da questo punto in poi denominato, per facilità di lettura ed agli effetti del presente provvedimento, "Progetto Prometeo";
- per la regolamentazione del predetto Progetto PROMETEO l'IRCCS San Raffaele ha stipulato, in data 19/12/2022, una convenzione con la Direzione Generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, identificata con codice PNRR-MAD-2022-12376159;

Considerato che

il predetto istituto di ricerca milanese ha valutato e ritenuto di individuare, quali enti del S.S.N. aventi i requisiti e le professionalità idonee per la realizzazione del progetto PROMETEO, in funzione di strutture di supporto organizzative piramidali, questa A.O.R.N., l'IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi e l'ASST di Crema;

Preso atto che

- dalla corrispondenza elettronica intercorsa, agli atti istruttori per la preparazione del presente provvedimento, è emersa la volontà, da parte della direzione strategica nonché del Direttore del Dipartimento Cardio – Vascolare di questa A.O.R.N., all'adesione del progetto PROMETEO;
- al fine disciplinare tale collaborazione è stato stipulato un Protocollo d'Intesa tra l'IRCCS Ospedale San Raffaele, l'IRCCS Fondazione Don Gnocchi, l'ASST di Crema e questa A.O.R.N. già sottoscritto da tutte le parti,

Letti

- lo schema di convenzione tra l'IRCCS Ospedale San Raffaele e la Direzione Generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute per la realizzazione del Progetto PROMETEO;
- il Protocollo d'Intesa tra l'IRCCS Ospedale San Raffaele, l'IRCCS Fondazione Don Gnocchi, l'ASST di Crema e questa A.O.R.N. per disciplinare gli aspetti operativi del rapporto collaborativo inerenti il progetto di cui trattasi;

Precisato che

- l'attuazione della collaborazione comporterà un finanziamento a beneficio di questa A.O.R.N. ai sensi dell'art. 4 del protocollo d'intesa;
- per l'esecuzione dell'accordo sono individuati:

Deliberazione del Direttore Generale



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

- a) quale responsabile scientifico, il dott. Carmine Riccio, Dirigente medico della U.O.S.D. *Follow Up del paziente Post – Acuto* di questa A.O.R.N., ai sensi dell'art. 2 del protocollo d'intesa;
- b) quale referente per l'esecuzione delle fasi progettuali, il Direttore UU.OO.CC. Appropriatelyzza, Epidemiologia Clinica e Valutativa, Formazione, Qualità e Performance di questa A.O.R.N.;

Ritenuto

pertanto di stipulare il Protocollo d'Intesa con l'IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, l'ASST Crema e la IRCCS Fondazione Don Gnocchi Milano per la realizzazione del Progetto di Ricerca dal titolo "*PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO) Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabiliomic assessment*";

Attestata

la legittimità della presente proposta di deliberazione, che è conforme alla vigente normativa in materia;

PROPONE

1. di stipulare Protocollo d'Intesa con l'IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, l'ASST Crema e la IRCCS Fondazione Don Gnocchi Milano per la realizzazione del Progetto di Ricerca dal titolo "*PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO) Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabiliomic assessment*";
2. di approvare l'allegato schema del protocollo d'intesa;
3. di precisare che l'attuazione della collaborazione di cui trattasi comporterà, ai sensi dell'art. 4 del protocollo d'intesa, un finanziamento a beneficio di questa A.O.R.N.;
4. di individuare quale responsabile scientifico del progetto Prometeo, ai sensi dell'art. 2 del protocollo d'intesa, il dott. Carmine Riccio, Responsabile U.O.S.D. *Follow Up del paziente Post – Acuto* di questa A.O.R.N.;
5. di individuare altresì, quale referente per l'esecuzione delle fasi progettuali, il Direttore UU.OO.CC. Appropriatelyzza, Epidemiologia Clinica e Valutativa, Formazione, Qualità e Performance di questa A.O.R.N.;
6. di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di Legge, nonché al Dipartimento Cardio – Vascolare, alle UU.OO.CC. Appropriatelyzza, Epidemiologia Clinica e Valutativa, Formazione, Qualità e Performance, Gestione Economico – Finanziaria, Programmazione e Controllo di Gestione, Organizzazione e Programmazione dei Servizi Ospedalieri e Sanitari, al dott. Carmine Riccio, all'IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, all'ASST Crema e alla IRCCS Fondazione Don Gnocchi Milano;
7. di rendere lo stesso immediatamente eseguibile, considerata la necessità rappresentata dalle parti stipulanti di avviare con celerità le fasi progettuali.

IL DIRETTORE U.O.C. AFFARI GENERALI

dott. Eduardo Chianese

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Gaetano Gubitosa

individuato con D.G.R.C. n. 465 del 27/07/2023

immesso nelle funzioni con D.P.G.R.C. n. 80 del 31/07/2023

Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore U.O.C. Affari Generali Dott. Eduardo Chianese

Deliberazione del Direttore Generale



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

Acquisiti i pareri del Direttore sanitario, dott.ssa Angela Anecchiarico, e del Direttore amministrativo, avv. Amalia Carrara, attraverso la modalità telematica descritta all'art. 6, punto 1, lettera e2) del Regolamento per l'adozione degli atti deliberativi di questa A.O.R.N., approvato con Deliberazione C.S. n° 275/2019

DELIBERA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

- 1) **STIPULARE** Protocollo d'Intesa con l'IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, l'ASST Crema e la IRCCS Fondazione Don Gnocchi Milano per la realizzazione del Progetto di Ricerca dal titolo "PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO) Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabiliomic assessment";
- 2) **APPROVARE** l'allegato schema del protocollo d'intesa;
- 3) **PRECISARE** che l'attuazione della collaborazione di cui trattasi comporterà, ai sensi dell'art. 4 del protocollo d'intesa, un finanziamento a beneficio di questa A.O.R.N.;
- 4) **INDIVIDUARE** quale responsabile scientifico del progetto Prometeo, ai sensi dell'art. 2 del protocollo d'intesa, il dott. Carmine Riccio, Responsabile U.O.S.D. *Follow Up del paziente Post – Acuto* di questa A.O.R.N.;
- 5) **INDIVIDUARE** altresì, quale referente per l'esecuzione delle fasi progettuali, il Direttore UU.OO.CC. Appropriatelyzza, Epidemiologia Clinica e Valutativa, Formazione, Qualità e Performance di questa A.O.R.N.;
- 6) **TRASMETTERE** copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di Legge, nonché al Dipartimento Cardio – Vascolare, alle UU.OO.CC. Appropriatelyzza, Epidemiologia Clinica e Valutativa, Formazione, Qualità e Performance, Gestione Economico – Finanziaria, Programmazione e Controllo di Gestione, Organizzazione e Programmazione dei Servizi Ospedalieri e Sanitari, al dott. Carmine Riccio, all'IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, all'ASST Crema e alla IRCCS Fondazione Don Gnocchi Milano;
- 7) **RENDERE** lo stesso immediatamente eseguibile, considerata la necessità rappresentata dalle parti stipulanti di avviare con celerità le fasi progettuali.

**Il Direttore Generale
Gaetano Gubitosa**

Deliberazione del Direttore Generale

PROTOCOLLO D'INTESA

PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA dal titolo "**PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO) Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabilomic assessment**" – Principal Investigator: Prof. Domenico Cianflone – codice progetto PNRR-MAD-2022-12376159

tra

I.R.C.C.S Ospedale San Raffaele con sede legale in (20132) Milano, Via Olgettina n. 60, iscritta al Repertorio Economico Amministrativo di Milano, al n. 1972938, codice fiscale, Partita IVA e numero di iscrizione Registro delle Imprese di Milano-Monza-Brianza-Lodi 07636600962 (Cap. Soc. € 60.817.200,00 i.v.), in persona del Direttore Ricerca, dott.ssa Anna Flavia d'Amelio Einaudi (di seguito "**OSR**" e/o il "**Capofila**");

e

IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi – ONLUS, con sede legale in Via Carlo Girola, 30 – 20162 – Milano in persona del Legale Rappresentante, Don Vincenzo Barbante;

ASST Crema, con sede legale in Largo Ugo Dossena 2 – 26013 – Crema in persona del del Direttore Generale, dott.ssa Ida Maria Ada Ramponi;

AORN Sant'Anna e San Sebastiano, con sede legale in Via Ferdinando Palasciano snc – 81100 – Caserta in persona del Rappresentante Legale Gaetano Gubitosa,;

(di seguito congiuntamente "**Unità Operative**" e disgiuntamente "**Unità Operativa**")

(di seguito congiuntamente le "**Parti**" e disgiuntamente la "**Parte**")

Premesso che:

- a) OSR ha presentato domanda per il finanziamento del progetto di ricerca dal titolo "**PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO) Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabilomic assessment**" (di seguito il "**Progetto**"), nell'ambito Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza Missione 6 – Componente 2, Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN (di seguito il "**Bando**");

- b) con nota del Ministero della Salute del 13 dicembre 2022, pervenuta a mezzo Workflow ricerca, è stata comunicata l'ammissione a finanziamento del Progetto per un importo di euro 999.050,00€ (Euro novecentonovantanovemilacinquanta/00), (di seguito il **"Finanziamento"**);
- c) il Ministero della Salute ed OSR, unitamente al PI, hanno sottoscritto in data 28 dicembre 2022 la Convenzione (di seguito anche **"Convenzione"**, sub. Allegato 1 al presente Protocollo d'Intesa che qui si intende integralmente richiamata) volto a regolamentare termini e condizioni, anche economiche, per lo svolgimento del Progetto. In particolare la Convenzione disciplina: (i) lo svolgimento del Progetto ad opera del Capofila e delle Unità Operative, ognuno per le parti di propria competenza e secondo quanto indicato nel Progetto, e (ii) modalità e termini di erogazione del Finanziamento di cui al punto b) che precede, nonché le procedure di rendicontazione delle spese;
- d) le Parti hanno condiviso ed accettato il contenuto del Progetto riguardo alle finalità, gli obiettivi, la direzione ed il coordinamento, il finanziamento dei singoli programmi che lo costituiscono, impegnandosi alla conduzione, nei tempi e modi stabiliti, dei programmi medesimi, ognuna per quanto di propria pertinenza;
- e) le Parti intendono, con il presente Protocollo d'Intesa (di seguito il **"Protocollo"**) disciplinare modalità e termini della collaborazione tra le medesime al fine della realizzazione del Progetto, nel rispetto dei termini di cui alla Convenzione, del Bando e dell'Avviso Pubblico del 20 aprile 2022.

Tutto ciò premesso, le Parti convengono e stipulano quanto segue

Articolo 1

1.1 Le premesse e gli allegati formano parte ed integrante del presente Protocollo. In particolare le Parti dichiarano di accettare integralmente il contenuto della Convenzione, impegnandosi quindi al pieno rispetto del medesimo.

Articolo 2

2.1 Le Parti nominano rispettivamente, quali responsabili scientifici (di collettivamente i **"Responsabili Scientifici"**) i seguenti:

- quanto a OSR: Prof. Domenico Cianflone;
- quanto alle Unità Operative:
 - IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi – ONLUS: Dr.ssa Nuccia Morici
 - ASST Crema: Dott. Marco Ambrosetti
 - AORN Sant'Anna e San Sebastiano: Dott. Carmine Riccio

2.2 Le Parti si impegnano a svolgere il Progetto nel pieno rispetto delle normative applicabili e previo ottenimento nelle necessarie autorizzazioni – se richiesto dalla natura dello stesso – da parte delle autorità competenti (i.e. Comitato Etico e/o IACUC). In aggiunta a quanto precede le Parti si impegnano a stipulare appositi accordi, ove dalla natura delle attività di cui al Progetto si rendessero necessari:

- per il trasferimento dei dati e/o materiali;
- per la regolamentazione dell'accesso di personale di una Parte presso le strutture dell'altra.

2.3 In aggiunta a quanto precede le Parti si impegnano espressamente – ciascuno per quanto di competenza - al rispetto dei principi e delle disposizioni di cui agli artt. 4.4 e 5 della Convenzione.

Articolo 3

3.1 Il Protocollo entra in vigore alla data di ultima sottoscrizione e manterrà pieno vigore ed efficacia fino al termine del Progetto.

3.2 Le Parti convengono che in caso di proroga del Progetto, secondo i termini indicati nella Convenzione, il presente Protocollo si intende prorogato per un periodo di egual durata; del pari, in caso di cessazione anticipata del Progetto e/o della Convenzione, anche il presente Protocollo si intenderà cessato in pari data.

Articolo 4

4.1 Le Parti convengono il Finanziamento sarà erogato ad OSR con le modalità e i termini di cui all'art. 10 della Convenzione, che le stesse di chiarano di conoscere ed accettare.

4.2 Quanto alla quota di Finanziamento spettante alle Unità Operative, come quantificata in sede di Progetto, sarà erogata secondo le medesime modalità previste ai sensi dell'art. 10 della Convenzione.

4.3 Gli importi saranno erogati tramite bonifico bancario alle coordinate trasmesse dalle Unità Operative entro 60 giorni dall'avvenuta ricezione delle somme da parte di OSR, previo ricevimento di apposita richiesta, da trasmettere a pnrr@hsr.it

I trasferimenti delle quote di Finanziamento da OSR alle Unità Operative avverranno in regime di esclusione dal campo I.V.A.

4.4 La Parti convengono che l'erogazione della quota di Finanziamento alle Unità Operative di cui agli articoli che precedono è subordinata a:

- la trasmissione - da parte delle Unità Operative, nella persona del Responsabile Scientifico - delle relazioni intermedia e finale, nonché della rendicontazione economica (di cui agli artt. 7 e 8 della Convenzione - di seguito le "**Relazioni**") entro, rispettivamente: (i) relazione intermedia 12 mesi dall'inizio dell'attività di ricerca e (ii) relazione finale 24 dall'inizio dell'attività di ricerca;
- l'effettivo ricevimento delle somme di cui all'art. 4.1 da parte di OSR.

4.5 Con particolare riferimento alle Relazioni, le Parti riconoscono che il Ministero, come previsto – oltre al resto - agli artt. 7.2, 7.3, 7.4, 8.5, 8.6, 8.7 e 14 si riserva la facoltà di sospendere e/o non erogare quote parte di Finanziamento e/o eseguire ulteriore istruttoria ministeriale qualora le stesse non siano complete e/o non rispettino i predetti termini di consegna e/o non siano idonee a dimostrare la corretta realizzazione del Progetto.

4.6 La sospensione, la revoca o il ritardo dell'erogazione del Finanziamento da parte del Ministero determinerà, correlativamente, l'esonero, temporaneo o definitivo, di OSR dall'obbligo retrocessione degli importi previsti per le Unità Operative.

4.7 OSR si riserva in ogni caso di non corrispondere in favore delle Unità Operative la quota di Finanziamento spettante alle stesse in caso di mancato adempimento di queste ultime agli obblighi di cui alla Convenzione e al presente Protocollo.

È in ogni caso fatto salvo il diritto di OSR il richiedere il maggior danno eventualmente patito.

Articolo 5

5.1 Le Parti riconoscono ed accettano che il Ministero, in ossequio alle previsioni di cui alla Convenzione, ha facoltà di chiedere informazioni e documentazione integrativa in ogni momento ed anche durante lo svolgimento del Progetto.

Articolo 6

6.1 Le Parti si danno reciprocamente atto sin da ora che nel corso dell'attuazione del Progetto verranno, e/o potrebbero essere, utilizzati in varia misura invenzioni e/o know-how e/o materiali e/o beni acquisiti indipendentemente e/o precedentemente alla data di sottoscrizione del Protocollo, coperti da diritti di proprietà industriale e/o intellettuale nella titolarità di ciascuna di esse, su cui l'altra Parte non acquisisce alcun autonomo diritto di utilizzazione a qualunque titolo (di seguito "**Background**"), fermo restando che ciascuna Parte avrà facoltà di utilizzare il Background eventualmente ricevuto dall'altra Parte per le sole finalità previste del Progetto, ove necessario.

6.2 Dati, informazioni, know-how, invenzioni (brevettabili o meno), metodi, procedimenti, materiali (e relativi diritti di proprietà industriale e intellettuale) conseguiti nello svolgimento del Progetto (di seguito i "**Risultati**"), saranno di titolarità del Capofila.

6.3 In caso di Risultati realizzati in collaborazione tra OSR e le Unità Operative, la relativa titolarità potrà essere determinata in base al contributo inventivo, previo ottenimento dell'autorizzazione da parte del Ministero all'allocazione della titolarità in tali termini (in accordo con le previsioni di cui alla Convenzione).

Le Parti prendono atto che, ai sensi della Convenzione, i soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale hanno la possibilità di fruire dei Risultati, previa richiesta al Capofila e al Ministero della Salute.

6.4 Restano salvi i diritti morali degli inventori ai sensi dell'art. 62 del Codice della proprietà industriale.

6.5 Le Parti potranno procedere alla pubblicazione dei Risultati (di seguito la "**Pubblicazione**"), rispettando i termini che seguono, al fine di valutare la presenza di eventuali informazioni confidenziali e/o pregiudizievoli. La Parte che intende procedere alla Pubblicazione si impegna a trasmettere all'altra Parte la bozza confidenziale dell'eventuale

Pubblicazione almeno trenta (30) giorni prima della sua divulgazione al pubblico. Entro trenta (30) giorni dal ricevimento della suddetta bozza, tale Parte potrà: (i) rilasciare il consenso scritto alla Pubblicazione; (ii) chiedere l'eliminazione delle parti ritenute pregiudizievoli e/o divulgative di informazioni confidenziali. Resta inteso che, in assenza di un espresso diniego alla Pubblicazione entro il menzionato termine di 30 giorni, la Pubblicazione si riterrà autorizzata. In ogni caso, in ogni Pubblicazione, ciascuna Parte si impegna a dare atto del contributo dell'altra.

6.6 Ai sensi dell'art. 13.5 della Convenzione, le Parti dichiarano di essere consapevoli che tutte le Pubblicazioni dovranno essere svolte in regime di open-access, non potendo le medesime essere rese accessibili mediante pagamento per la consultazione. L'eventuale violazione del presente disposto importa una decurtazione del 25% del Finanziamento.

6.7 Le Parti si impegnano, nelle Pubblicazioni, ad indicare che il Progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicita dichiarazione che reciti: *"finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU-PNRR M6C2 – Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSB"*, nonché a riportare l'emblema dell'Unione Europea e il codice Progetto.

6.8 Le Parti dichiarano di accettare che il Ministero possa procedere alla diffusione di un estratto del Progetto e dei Risultati, nonché delle Pubblicazioni, secondo quanto previsto all'art. 13.7 della Convenzione. Le Parti inoltre si impegnano sin da ora a garantire un'adeguata diffusione e promozione del Progetto anche online, sul web e tramite social media.

6.9 Fermo quanto precede, le Parti si impegnano a dare preventiva comunicazione al Ministero in caso di trasferimento a terzi dei Risultati.

6.10 Nessuna delle Parti utilizzerà o registrerà in alcun modo e forma la denominazione sociale, i marchi, i loghi o altri segni distintivi dell'altra Parte senza previo consenso scritto dell'altra Parte.

Articolo 7

7.1. Tutta la documentazione e le informazioni che verranno acquisite dalle Parti nell'ambito ed in esecuzione del presente Protocollo (di seguito "Informazioni Confidenziali") non potranno essere comunicate o divulgate a terzi (che non siano i propri amministratori, dipendenti o consulenti, in quanto tenuti agli obblighi di riservatezza e fedeltà), fatta eccezione per il caso in cui:

- a) il loro utilizzo o la loro divulgazione o comunicazione sia richiesta da un provvedimento proveniente da una pubblica autorità (giurisdizionale o non), dalla legge o dalla necessità di far valere un proprio diritto in giudizio;
- b) le stesse erano a disposizione della Parte ricevente precedentemente alla data di sottoscrizione del presente Protocollo, eccetto il caso di violazione di altro accordo di riservatezza eventualmente gravante sulla Parte;

- c) sono state create dalla Parte ricevente in maniera totalmente indipendente dalla rispettiva acquisizione nel contesto del presente Protocollo;
- d) erano in pubblico dominio all'atto della divulgazione alla Parte ricevente;
- e) sono state lecitamente ottenute o autonomamente create da terzi.

7.2. Il presente articolo resterà valido ed efficace per i 5 (cinque) anni successivi alla scadenza o al venir meno, per qualsiasi altro motivo, dell'efficacia del Protocollo.

Articolo 8

8.1 In conformità a quanto previsto dal D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 (di seguito "Codice Privacy"), e successive modifiche ed integrazioni, nonché dal Regolamento 2016/679/UE (di seguito "Regolamento UE"), tutti i dati personali che saranno scambiati fra le Parti nel corso dello svolgimento del Protocollo e del Progetto saranno trattati rispettivamente da ciascuna per le sole finalità indicate nel Protocollo e nel Progetto ed in modo strumentale all'espletamento degli stessi, nonché per adempiere ad eventuali obblighi di legge, della normativa comunitaria e/o prescrizioni del Garante per la protezione dei dati personali e saranno trattati, con modalità manuali e/o automatizzate, secondo principi di liceità e correttezza ed in modo da tutelare la riservatezza e i diritti riconosciuti, nel rispetto di adeguate misure di sicurezza e di protezione dei dati anche sensibili o idonei a rivelare lo stato di salute, previsti dal Codice Privacy e dal Regolamento UE.

8.2 In particolare, ciascuna Parte si impegna sin d'ora, nel caso per l'esecuzione del Progetto sia tenuta a trattare dati personali di terzi per conto dell'altra Parte, a farsi designare da quest'ultima, senza alcun onere aggiunto per alcuna Parte, quale Responsabile del Trattamento a norma dell'art. 28 del Regolamento UE, con apposito atto da allegarsi al presente Protocollo. Allo stesso modo, ove dalle dinamiche di esecuzione del Progetto emergesse una forma di contitolarità dei trattamenti dei dati personali di terzi da parte di entrambe le Parti, queste ultime si impegnano a sottoscrivere, senza alcun onere aggiuntivo per alcuna Parte, un accordo di contitolarità a norma dell'Art. 26 del Regolamento da allegarsi al presente Protocollo ed a rispettare gli obblighi di informativa verso gli interessati. La violazione delle previsioni contenute nel presente Articolo espone la Parte inadempiente al risarcimento in favore dell'altra Parte dei danni eventualmente cagionati.

Articolo 9

9.1 Le Parti dichiarano di essere consapevoli che il D.lgs. 8 giugno 2001 n. 231 (il "Decreto") prevede la responsabilità diretta delle società in relazione alla commissione di una serie di reati realizzati da suoi dipendenti, fornitori o partner commerciali, che si aggiunge alla responsabilità personale di colui che ha commesso l'illecito.

9.2 Le Unità Operative prendono atto, inoltre, che OSR ha adottato un modello di organizzazione, gestione e controllo in conformità ai principi previsti dal Decreto (ciascuno, un "Modello Organizzativo") ed un Codice Etico (ciascuno, un "Codice Etico"), liberamente consultabili sul sito internet di OSR al link <https://www.hsr.it/strutture/ospedale-san->

raffaele/trasparenza al fine di prevenire la responsabilità prevista per la commissione dei reati previsti dal Decreto e l'applicazione delle relative sanzioni.

9.3 Le Parti si impegnano in esecuzione del presente Protocollo a non porre in essere alcun comportamento idoneo a configurare le ipotesi di reato di cui al Decreto - a prescindere dalla effettiva consumazione del reato o dalla punibilità dello stesso -, nonché ad operare nel rispetto delle norme e dei principi del Decreto e dei principi etici dell'altra Parte. La violazione di detti impegni comporterà un inadempimento grave degli obblighi di cui al presente Protocollo e legittimerà l'altra Parte a risolvere lo stesso con effetto immediato, ai sensi e per gli effetti di cui all'articolo 1456 del Codice Civile, fermo restando il risarcimento dei danni eventualmente causati tra cui, a mero titolo esemplificativo e non tassativo, quelli derivanti dall'applicazione alla stessa delle sanzioni previste dal Decreto.

Articolo 10

10.1 Le Parti si danno reciprocamente atto che le comunicazioni relative al presente Protocollo e al Progetto dovranno essere trasmesse ai seguenti indirizzi:

- quanto a OSR: pnrr@hsr.it;
- quanto alle Unità Operative:
 - - IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi – ONLUS: dirscient@dongnocchi.it
 - - ASST Crema: protocollo@asst-crema.it
 - - AORN Sant'Anna e San Sebastiano: direzioneegenerale@ospedale.caserta.it

10.2 Le Unità Operative si impegnano in ogni caso ad adempiere ad eventuali ulteriori richieste (i.e. comunicazioni, relazioni, modalità di rendicontazione) che OSR dovesse ricevere dal Ministero, conformemente alle tempistiche, alle procedure e agli strumenti adottati da quest'ultimo.

Articolo 11

11.1 Il presente Protocollo è regolato dalla legge italiana.

11.2 Per qualsiasi controversia relativa al presente Protocollo che dovesse insorgere tra le Parti in relazione, a titolo esemplificativo, alla sua interpretazione, esecuzione e/o efficacia, validità, il Foro competente esclusivo è quello di Milano.

Articolo 12

12.1 Il presente Protocollo potrà essere modificato solo mediante atto scritto concordato tra le Parti.

12.2 Nel caso in cui una o più disposizioni del presente Protocollo dovesse essere ritenuta invalida o non eseguibile, l'invalidità o non eseguibilità di tale disposizione non si estenderà alle altre disposizioni del Protocollo che manterranno pieno vigore ed efficacia.

12.3 Ogni clausola del presente Protocollo è stata integralmente negoziata e condivisa dalle Parti e pertanto le medesime si danno reciprocamente atto che le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342 c.c. non trovano applicazione

12.4 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 successive modifiche ed integrazioni.

12.5 Il presente Protocollo è soggetto ad imposta di Bollo sin dall'origine ai sensi dell'art. 2, Parte I della Tariffa DPR 642/1972, con onere a carico di OSR. Il presente Protocollo sarà registrato solo in caso d'uso e le spese di registrazione sono a carico delle Parti interessate.

Si Allega:

I. Convenzione

Documento firmato digitalmente ai sensi del T.U. 445/2000 e D. Lgs. 82/2005 s.m.i. e norme collegate che sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa.

IRCCS Ospedale San Raffaele

Il Direttore Ricerca

Firmato digitalmente da: D'AMELIO EINAUDI ANNA FLAVIA
Data: 06/04/2023 12:10:49

IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi – ONLUS

Il legale rappresentante



Barbante Vincenzo
06.06.2023
13:29:21
GMT+01:00

Signed by: MORICI NUCCIA
Issuer: Namirial CA Firma Qualificata
Signing time: 02-06-2023 07:20 UTC +02

Il Responsabile Scientifico OSR

ASST Crema

Il legale rappresentante

Firmato da:
IDA MARIA ADA RAMPONI
Codice fiscale: RMPDRD65B58F205A
Valido da: 12-07-2022 10:05:16 a: 12-07-2025 02:00:00
Certificato emesso da: InfoCert Qualified Electronic Signature CA S, InfoCert S.p.A., IT
Riferimento temporale 'SigningTime': 08-06-2023 16:31:33
Motivo: Approvo il documento

Il Responsabile Scientifico ASST Crema

Formato da
MFRMFC70301LGG2H
Codice fiscale: MFRMFC70301LGG2H
Organizzazione: Camera di Commercio
Valido da: 21-07-2022 14:29:53 a: 21-07-2025 02:09:00
Certificato emesso da: InfoCamera Servizi di Certificazione CA, InfoCamera S.p.A., IT
Riferimento temporale: SigningTime: 06-06-2023 16:09:42
Motivo: Approvo il documento

AORN Sant'Anna e San Sebastiano
Il legale rappresentante

Il Responsabile Scientifico AORN Sant'Anna e San Sebastiano

CARMINE RICCIO

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

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano** e il Principal Investigator della ricerca **DOMENICO CIANFLONE**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non trasmissibili** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12376159**, dal titolo **PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO)**
Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabiIomic assessment;

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

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

e

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

e

il Dr **DOMENICO CIANFLONE** (codice fiscale **CNFDNC56D13B157J**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376159** dal titolo **PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO)**

Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehablomic assessment

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 Soggetto attuatore/beneficiario e Principal Investigator

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore/beneficiario **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano** codice fiscale **07636600962**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **DOMENICO CIANFLONE**, codice fiscale **CNFDNC56D13B157J**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376159** dal titolo **PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO)**
2. **Substudy: the ENEA (Exercise aNd hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabiliomic assessment**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
3. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
4. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

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

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

- f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Direzione generale 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 **999.050,00€** (Euro **novacentonovanovemilacinquanta/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
 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 sia dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 3 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità per il raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

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

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
 - a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
 - b. mancato rispetto dei vincoli previsti 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 rappresentate legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

- ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

per il Ministero della salute
Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

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

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **DOMENICO CIANFLONE**, codice fiscale **CNFDNC56D13B157J**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

PI / Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

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

Proposal title: PROspective MulticEnter registry in patients with acuTely dEcompensated heart failure admitted to cardiac rehabilitatiOn (PROMETEO)

Substudy: the ENEA (Exercise aND hEArt transplant) registry-based randomized controlled trial with rehabiIomic assessment

Duration in months: 24

MDC primary: Cardiologia-Pneumologia

MDC secondary: Riabilitazione

Project Classification IRG: Cardiovascular and Respiratory Sciences

Project Classification SS: Clinical and Integrative Cardiovascular Sciences - CICS

Project Keyword 1: Clinical, population, or translational studies of the responses of the cardiovascular system to trauma or surgery: arrhythmias associated with cardiac surgery or cardiopulmonary bypass, cardiac sudden death, resuscitation, stenting, pacemakers; cardiovascular injury and repair, and myocardial ischemia/reperfusion injury.

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Project total financing request to the MOH: € 999.050

Free keywords: HEART FAILURE; HEART TRANSPLANT; CARDIAC REHABILITATION

Declarations

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Personal data protection

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

Abstract

Cardiac rehabilitation (CR) is a multidisciplinary intervention which has provided consistent achievements in improving cardiovascular prognosis and quality of life across different settings, including ischemic heart disease and chronic heart failure. CR is a complex intervention that may involve a variety of therapies, including exercise, risk factor education, behavior change, psychological support, and strategies that are aimed at targeting traditional risk factors for cardiovascular disease.

Despite CR is an evidence-based, class I guideline-recommended secondary prevention strategy for many cardiovascular conditions, there is still a large gap in optimal referral, uptake, and program completion rates of patients, with an additional challenge to participation given by the COVID-19 pandemic.

Patients with acutely decompensated heart failure (ADHF) represents the first reason for hospitalization in developed countries and are at high risk of clinical deterioration, adverse events, loss of functional capacity, and poor quality of life. Even managed with optimal medical treatments, cardiac device implantation, or heart replacement therapy, CR could strongly impact on patient's long-term outcome, as far as on national health care system resource management. There is need for additional research on availability, program structure, and outcomes of CR as an add-on intervention in ADHF patients, and the SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) registry, along with its sub-study focused on secondary prevention and cardiac rehabilitation (SWEDEHEART-CR registry), provided a new pragmatic way (i.e. the registry-based randomized controlled trials (RRCTs) methodology) to produce high impact research.

Accordingly, considering the new epidemiological context with the growing prevalence of acute heart failure and the need for testing new and powerful therapeutic targets of secondary prevention, we have designed two main studies: 1) a prospective multicenter CR registry (PROMETEO) aimed to provide continuous information on CR performance to support the development of evidence-based practice in heart failure patients, and 2) a CR based RRCT, the ENEA trial (Exercise and hEART transplant), which compares different rehabilitative approaches in patients who underwent heart transplantation. Together with the two main studies, a prospective observational substudy which will validate an algorithm of combining the new classes of drugs for heart failure with reduced ejection fraction [sequential angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNi) and sodium-glucose co-transporters 2 inhibitors (SGLT2i)], and a rehabilitomic substudy based on detection of circulating biomarkers to tailor treatments on patient's phenotype, will be performed.

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

Yes

2 - Participants & contacts



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Ospedale San Raffaele - Milano	07636600962	Cardiovascular Rehabilitation and Prevention Division	Coordination of the study; patients enrollment; clinical evaluation		X
2 - IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS	04793650583	Cardiac Rehabilitation	Patients enrollment; clinical evaluation; rehabiliomics; data analysis		X
3 - ASST Crema	01629350198	Cardiovascular Rehabilitation Unit	patients enrollment; clinical evaluation; dissemination plan		X
4 - AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta	02201130610	Cardiovascular Rehabilitation Unit	Patients enrollment; coordination of the rehabilitation path; implementation of a network of care for the post-acute management of patients with heart failure	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Magnoni Marco	Ospedale San Raffaele - Milano	Cooperation with the PI in coordinating the Study
2 - MORICI NUCCIA	IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS	Patients enrollment, cooperation in data analysis; blood sample collection
3 - Bedoni Marzia	IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS	Rehabiliomics, analysis on serum samples, detection and characterization of extracellular vesicles
4 - Ambrosetti Marco	ASST Crema	Patients enrollment, coordination of the dissemination plan
5 - RICCIO CARMINE	AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta	Patients enrollment; functional evaluation; coordination with the ANMCO society for defining a management path for patients with acute heart failure
6 Under 40 - PICCIOLINI SILVIA	IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS	Rehabiliomics, analysis on serum samples, detection and characterization of extracellular vesicles
7 Under 40 - Pedersini Paolo	IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS	Multifunctional evaluation of patients with acute heart failure



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Magnoni Marco	X			11/07/1973	M
2 - MORICI NUCCIA		X		18/05/1977	F
3 - Bedoni Marzia				10/07/1977	F
4 - Ambrosetti Marco				01/11/1970	M
5 - RICCIO CARMINE				08/08/1959	M
6 Under 40 - PICCIOLINI SILVIA				25/03/1989	F
7 Under 40 - Pedersini Paolo				03/01/1993	M

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 - DE MICHELE ALFONSO	AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta	07/05/1993	M	Patients enrollment; contribution to intersociety dissemination plan	Medicine	Consultant OSPEDALE A.CARDARELLI - CAMPOBASSO
1 - Coscia Vincenzo	AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta	06/07/1993	M	Patients enrollment; contribution to intersociety dissemination plan	Medicine	Consultant OSPEDALE A.CARDARELLI - CAMPOBASSO

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Olgettina, 60 - 20132 - Milano

PEC: dir.scientifica@hsr.postecert.it

Operative Unit Number 2:

Address: Via Capecelatro, 66 - 20148 - Milano

PEC: direzione.scientifica@pec.dongnocchi.eu

Operative Unit Number 3:

Address: Largo Ugo Dossena 2 - 26013 - Crema

PEC: protocollo@pec.asst-crema.it

Operative Unit Number 4:

Address: Via Ferdinando Palasciano snc - 81100 - Caserta

PEC: protocollo generale@ospedalecasertapec.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: None

PEC: 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-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: CIANFLONE

First Name: DOMENICO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Nationality: ITALIA

Date of birth: 13/04/1956

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: BRESCIA

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

Scopus Author Id:7004383770

ORCID ID:0000-0001-9495-1074

RESEARCH ID:nd

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiovascular Rehabilitation and Prevention Division

Street: VIA OLGETTINA 58

Postcode / Cedex: 20132

Phone:00393356885156

Town: MILANO

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi	Specialization / Specializzazione	Postgraduate School in in Cardiology	1980	1982
Università degli Studi di Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1974	1980

Personal Statement:

He currently Directs the Cardiac Intensive Rehabilitation and Cardiovascular Prevention Unit at San Raffaele Hospital, founded by him: this is a 30-bed inpatient unit for treating post-op advanced cardiac surgery patients and complex post-intervention patients who underwent complex and innovative structural cardiac procedures and/or heart failure and/or coronary artery disease.

His academic involvement includes undergraduate and post-graduate teaching, in his position of permanent faculty. PI knowledge and experience are fully focused on the treatment of patients with acute cardiac disorder and will lead the innovative project aimed at creating dedicated pathways of care for patients with acute heart failure and heart transplantation.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
San Raffaele University & Hospital	Cardiovascular Rehabilitation and Prevention	Milan	Director	2008	2022
San Raffaele University	University	Milan	Associate Professor in Cardiovascular Medicine	2008	2022
San Raffaele Hospital	Cath Lab	Milan	Senior Registrar and Coordinator	1986	1991
Polidinico ζA.Gemelliζ	Cath Lab	Roma	Senior Registrar and Coordinator	1991	1995
Coronary Research Center	Clinical Informatics and Telematics	Roma	Director	1991	2001
San Raffaele Hospital	Coronary Care Unit	Milano	Director	2001	2008

Other awards and honors

Ministry of Health-Canada - Hon. Consultant For Health Telematics and Cardiovascular Prevention - 1997-2003

PROJECTS COORDINATION/PARTNERSHIP

EU Commission funded projects

Coordinator

G7FACT (Feasibility study for G7CARDIO) 1995-1996: Co-Chairman

EU-G7 CARDIO (European Component of G7 Cardio) 1997-1999

Partner

CATCH II - WEALTHY ζ HEALTHWEAR

Visiting Research Fellow (Hon) - Duke University - USA 1986

Other CV informations

European Social Fund Projects:

Coordinator of the Scientific Committee:

2009-2010: EDU- Telemed Brazov Interactive Distance Learning Telemedicine Network

ESA- European Space Agency Projects:

Coordinator of the Scientific Committee:

2005-2008: IGEA-SAT for homecare: interactive satellite platform

Member of the Scientific Committee:

2005-2008: HEALTHWARE satellite solutions for healthcare services

Coordinator G8Cardio-ANMCO Project (National Internet/Health SmartCards Database)

Italian Ministry of Health funded Project

SPAI Project (Prognostic stratification in Unstable Angina) -1997-2000 Partner:

2002-2004: Genetic predisposing and protective factors in Acute coronary syndromes

2006-2009: Additional value of videocommunication in telecardiology

Italian Ministry of Research

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The predictive role of renal function and systemic inflammation on the onset of de novo atrial fibrillation after cardiac surgery	Article	206-213	23	2016	10.1177/2047487314564896	25534011	9	C



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: Incidence, risk factors, and therapeutic management	Review	615987	2014	2014	10.1155/2014/615987	24511410	99	L
Pharmacological and nonpharmacological treatment after cardiac surgery	Review	199-209	22	2014	10.1097/CRD.000000000000000007	25093739	2	L
Psoriasis and acute coronary syndrome risk	Editorial	15-16	286	2019	10.1016/j.ijcard.2019.02.042	30878239	2	L
Glycaemic Control and Vascular Complications in Diabetes Mellitus Type 2	Article	129-152	1307	2021	10.1007/5584_2020_514	32266607	11	L
Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis	Review	981-1004	18	2012	10.2174/138161212799436467	22283771	44	L
Applicability of the 2013 ACC/AHA Risk Assessment and Cholesterol Treatment Guidelines in the real world: Results from a multiethnic case-control study	Article	282-292	48	2016	10.3109/07853890.2016.1168934	27052543	2	L
Effect of adherence to the Mediterranean diet on first ST-elevation myocardial infarction: Insights from a multiethnic case-control study	Article	185-190	65	2019	10.1016/j.nut.2019.03.014	31174165	2	L
Short-term prognosis of unstable angina in the era of high-sensitivity cardiac troponin: Insights for early rule-out strategies	Article	687-693	31(8)	2020	10.1097/MCA.000000000000000906	32398574	0	L
Filling the gap between Guidelines and Real World in the cardiovascular approach to the diabetic patients: the need for a call to action	Letter with Data	205-207	329	2021	10.1016/j.ijcard.2020.12.074	33388398	2	L
Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome	Article	25-29	240	2017	10.1016/j.ijcard.2017.04.027	28476518	33	L
Impact of adherence to a Mediterranean Diet pattern on patients with first acute myocardial infarction	Article	574-580	30	2020	10.1016/j.numecd.2019.11.014	32007333	1	L
Lung Ultrasound in COVID-19 A Role Beyond the Acute Phase?	Article	503-511	40	2021	10.1002/jum.15425	32770687	6	L
Cardiologist's approach to the diabetic patient: No further delay for a paradigm shift	Article	248-257	338	2021	10.1016/j.ijcard.2021.05.050	34058289	0	L
Diaphragm Dysfunction after Cardiac Surgery: Insights from Ultrasound Imaging during Cardiac Rehabilitation	Article	00073-4	S0301-5629(22)	2022	10.1016/j.ultrasmedbio.2022.02.011	35351317	0	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.**	
The predictive role of renal function and systemic inflammation on the onset of de novo atrial fibrillation after cardiac surgery	Article	206-213	23	2016	10.1177/2047487314564896	25534011	9	
Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter and multiethnic study	Article	64-74	4	2015	10.1177/2048872614534388	24833640	25	



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: Similar albeit different	Article	2830-2832	37	2016	10.1093/eurheartj/ehw035	26922810	35
Liraglutide Reduces Carotid Intima-Media Thickness by Reducing Small Dense Low-Density Lipoproteins in a Real-World Setting of Patients with Type 2 Diabetes: A Novel Anti-Atherogenic Effect	Article	261-274	12	2021	10.1007/s13300-020-00962-3	33210276	5
Cardiometabolic and immune factors associated with increased common carotid artery intima-media thickness and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus	Article	751-759	24	2014	10.1016/j.numecd.2014.01.006	24787906	24
Identification and predictive value of interleukin-6+ interleukin-10+ and interleukin-6-interleukin-10+ cytokine patterns in st-elevation acute myocardial infarction	Article	1336-1348	111	2012	10.1161/CIRCRESAHA.111.262477	22931953	46
An intense and short-lasting burst of neutrophil activation differentiates early acute myocardial infarction from systemic inflammatory syndromes	Article	e39484	7	2012	10.1371/journal.pone.0039484	22761804	33
Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome	Article	25-29	240	2017	10.1016/j.ijcard.2017.04.027	28476518	33
Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis	Article	981-1004	18	2012	10.2174/138161212799436467	22283771	44
Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: Incidence, risk factors, and therapeutic management	Article	615987	2014	2014	10.1155/2014/615987	24511410	99

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Space Agency	IRCCS San Raffaele	2005-2008	2005-2008: IGEA-SAT for homecare: interactive satellite platform	Coordinator	2.000.000,00	not available
Italian Ministry of Research, Education And Universities-	IRCCS San Raffaele	2001-2004	First Acute Myocardial Infarction - FAMI - study : study on the enviromental, genetic, and inflammatory causes of the first myocardial infarction in Scotland, Italy and China	Coordinator	1.400.000,00	not available



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Magnoni

First Name: Marco

Last name at birth:

Gender: M

Title: Cooperation with the PI in coordinating the Study

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 11/07/1973

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 15.0

Scopus Author Id: 12776339000

ORCID ID: 0000-0002-3748-2360

RESEARCH ID: not available

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiovascular Rehabilitation and Prevention Division

Street: Via Olgettina 60

Postcode / Cedex: 20132

Town: Milano

Phone: +393395428122

Phone 2: 0226436206

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Vita-Salute San Raffaele, Milan	Specialization / Specializzazione	Cardiology	2001	2005
Università degli Studi di Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1989	1995

Personal Statement:

Marco Magnoni will cooperate with the PI and all the team to coordinate patients' enrollment. He will contribute to data management and analysis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS San Raffaele	Cardiac Rehabilitation	Milan, Italy	Cardiologist Consultant	2019	2022
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda,	SSD Diagnosi e Cure Territoriali per le Malattie Cardiache and Centro Dislipidemie	Milan, Italy	Cardiologist	2019	2021

Other awards and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2008: Master degree of Vascular Ultrasound, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

Other CV informations

2009-2015: Clinical Researcher, ANMCO Research Center Fondazione per il Tuo cuore -HCF Onlus, Florence Italy

2008-2013: Cardiologist, Cardiology Unit, Casa Di Cura San Pio X, Milan Italy

2005-2008: Cardiologist, Coronary Care Unit and Nuclear Medicine, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

2000-2002: Cardiologist, Cardiology Unit, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milan, Italy

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
How important is microcirculation in clinical practice?	Commentary	601-607	16	2015	10.1093/eurheartj/suz015	30948939	0	L
Applicability of the 2013 ACC/AHA Risk Assessment and Cholesterol Treatment Guidelines in the real world: Results from a multiethnic case-control study	Article	282-292	48	2016	10.3109/07853890.2016.1168934	27052543	2	F
Impact of Cardiovascular Risk Factors and Pharmacologic Treatments on Carotid Intraplaque Neovascularization Detected by Contrast-Enhanced Ultrasound	Article	113-120.e6	32	2019	10.1016/j.echo.2018.09.001	30340893	9	F
Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome	Article	25-29	240	2017	10.1016/j.ijcard.2017.04.027	28476518	34	F
Usefulness of High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Identification of Outlier Patients with Diffuse Coronary Atherosclerosis and Low-Risk Factors	Article	1397-1404	117	2016	10.1016/j.amjcard.2016.02.002	26976791	10	F
Molecular study of human herpesvirus 6 and 8 involvement in coronary atherosclerosis and coronary instability	Article	1961-1966	84	2012	10.1002/jmv.23355	23080503	7	F
Non-invasive molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques	Review	261-269	65	2015	10.1016/j.jjcc.2015.01.004	25702846	38	F
Coronary atherosclerosis in outlier subjects at the opposite extremes of traditional risk factors: Rationale and preliminary results of the Coronary Atherosclerosis in outlier subjects: Protective and novel Individual Risk factors Evaluation (CAPIRE) study	Article	18-26	173	2016	10.1016/j.ahj.2015.11.017	26920592	12	F
Impact of adherence to a Mediterranean Diet pattern on patients with first acute myocardial infarction	Article	574-580	30	2020	10.1016/j.numecd.2019.11.014	32007333	1	F
Predictive value of HDL function in patients with coronary artery disease: relationship with coronary plaque characteristics and clinical events	Article	1036-1046	54	2022	10.1080/07853890.2022.2063374	35438019	0	F

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

** Autocertificated



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	na	na	na	Collaborator	0,00	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-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: MORICI

First Name: NUCCIA

Last name at birth: Morici

Gender: F

Title: Patients enrollment, cooperation in data analysis; blood sample collection

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 18/05/1977

Place of Birth: Palermo

Official H index (Scopus or Web of Science): 21.0

Scopus Author Id:14016177400

ORCID ID:0000-0003-1070-8857

RESEARCH ID:not available

Contact address

Current organisation name: IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiac Rehabilitation

Street: via capecelatro 66

Postcode / Cedex: 20148

Town: Milano

Phone:+393206359064

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan	PhD	Clinical Sciences and Community Health	2019	2021
Vita-Salute University, IRCCS San Raffaele, Milan	Specialization / Specializzazione	Cardiology	2001	2005
Università degli Studi di Palermo	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1995	2001

Personal Statement:

Dr Morici has contributed as PI to set up a multicentre randomized trial in the setting of acute decompensated heart failure complicated by cardiogenic shock (The Altshock program). Additionally, from the ALT-SHOCK trial, a collaborative network was established involving several acute cardiac care reference centres aiming to define quality indicators to improve the early diagnosis and management of patients with cardiogenic shock. This new project can extend the acute care of heart failure patients in a broader clinical vision.

Dr Morici will take full responsibility of patients enrolment in her Institute and will coordinate with prof Cianflone the overall project.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Don Gnocchi	Cardiac Rehabilitation	Milan	Head of Cardiac Rehabilitation division	2022	2022
ASST GOM	Intensive Coronary Care Unit	Milan	Senior Cardiology Faculty	2015	2022
ASST GOM	Cath Lab	Milan	Clinical and Interventional Cardiologist	2008	2015
Istituto Clinico Sant'Ambrogio	Cath Lab	Milan	Clinical and Interventional Cardiologist	2006	2008

Other awards and honors

2016: Postgraduate course in Randomized Clinical Trials

2010: Postgraduate course in Meta-analysis and Reviews for guidelines production through Cochrane Methodology, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan

2008: Master in Bio-statistical Methods and statistical methods for Medicine, University of Milan

2006: Master in Interventional Cardiology, Vita-Salute University, IRCCS San Raffaele, Milan

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione Veronesi	ASST GOM	2020-2022	PANDEMIA	Coordinator	250.000,00	none
Getinge Global US	ASST GOM	2020-2022	the Altshock-2 trial	Coordinator	250.000,00	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Bedoni

First Name: Marzia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Rehabilomics, analysis on serum samples, detection and characterization of extracellular vesicles

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 10/07/1977

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 20.0

Scopus Author Id:8846231900

ORCID ID:0000-0003-2618-3661

RESEARCH ID:AAA-7674-2020

Contact address

Current organisation name: IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiac Rehabilitation

Street: Via Capecelatro 66

Postcode / Cedex: 20148

Town: Milano

Phone:+393388684799

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Department of Biomedical Sciences for Health	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biomedical Sciences for Health	2004	2007
Department of Biomedical Sciences for Health, at the University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological Science	2003	2004

Personal Statement:

Marzia Bedoni is the head of the Laboratory of Nanomedicine and Clinical Biophotonics (LABION). She will be responsible of the rehabilomics analysis at the LABION unit for the characterization of EVs as circulating biomarkers of rehabilitation by using SPRI. She will coordinate the experiments regarding the analysis of EVs isolated from blood samples, giving supervision on the biological analysis, on the optimization of standard operating procedures and on data analysis and biophotonic data interpretation, thanks to the instrumental equipments and softwares present in the laboratory.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Faculty of Medicine and Surgery	Faculty of Medicine and Surgery	IRCCS Don Gnocchi, Labion, Milan	Adjunct Prof Human Anatomy, Adjunct Prof Epidemiology	2010	2022
Laboratory of Nanomedicine and Clinical Biophotonics (LABION)	Laboratory of Nanomedicine and Clinical Biophotonics (LABION)	IRCCS Don Gnocchi	Head	2011	2018
Laboratory of Nanomedicine and Clinical Biophotonics (LABION)	Laboratory of Nanomedicine and Clinical Biophotonics (LABION)	IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi ONLUS	Permanent Researcher	2011	2018

Other awards and honors

Post-Doc in FDG granted by the Cariplo Foundation, Seed Capital and FP7 call; permanent researcher in 2011. Several awards during international congresses for her studies. 2012-2017: Board Member Society for Cutaneous Ultrastructure Research (SCUR). 2018-today: Leadership Council Member of International Consortium for Regenerative Rehabilitation from University of Pittsburgh. 2018-today: Chair Clinical Translation and Social Impact Group - European Technology Platform of Nanomedicine.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	IRCCS Don Gnocchi	2020-2022	Conto Capitale, Call 2020	Coordinator	230.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_paginaAree_5573_1_file.pdf
FRRB	IRCCS Don Gnocchi	2020-2022	Bando 2018-Collaborative Projects 2 II Edition	Coordinator	3.500.000,00	https://www.frrb.it/it/progetti-finanziati-nevermind
Italian Ministry of Health, Ricerca Corrente	IRCCS Don Gnocchi	2022-2024	Ricerca Corrente	Coordinator	88.000,00	not available
ERA PerMed/call EU	IRCCS Don Gnocchi	2022-2024	JTC-2021- Multidisciplinary research projects on personalised medicine 2 development of clinical support tools for personalised medicine implementation	Coordinator	705.636,00	https://erapermed.isciii.es/joint-calls/joint-transnational-call-2021/



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Ambrosetti

First Name: Marco

Last name at birth:

Gender: M

Title: Patients enrollment, coordination of the dissemination plan

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 01/11/1970

Place of Birth: Varese

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

Scopus Author Id:6701559035

ORCID ID:0000-0002-9878-4565

RESEARCH ID:AAB-8307-2020

Contact address

Current organisation name: ASST Crema

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiovascular Rehabilitation Unit

Street: Viale Monte Grappa 15

Postcode / Cedex: 26027

Town: Rivolta D'Adda

Phone:+393454456393

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Insubria, Italy	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine	1995	2000
University of Insubria, Italy	Specialization / Specializzazione	Cardiology	2001	2006
University of Pavia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1989	1995

Personal Statement:

Dr. Ambrosetti is director of the Cardiovascular Rehabilitation Unit at the ASST Crema facility. In this site, the project will enroll patients with heart failure, according to inclusion criteria. The patients sample will be constituted by patients with ongoing Cardiovascular Rehabilitation program in the residential setting, with possibility of program's extension as out-patient. Structure- and process-based metrics of the rehabilitation program are in line with minimal requirements recommended by European guidelines. Dr. Ambrosetti will take full responsibility of the activity of the whole multidisciplinary rehabilitation team and will follow formal procedures based on the final study protocol.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Cardiovascular Rehabilitation Unit, ASST Crema, Rivolta D'Adda Hospital, Italy	Cardiovascular Rehabilitation Unit	ASST Crema, Rivolta D'Adda Hospital, Italy	Head of the Cardiovascular Rehabilitation Unit	2020	2022
Humanitas University, Milan, Italy	Humanitas University, Milan, Italy	Humanitas University, Milan, Italy	Adjunct Professor	2016	2022
Cardiologist, Cardiovascular Rehabilitation Unit, Le Terrazze Clinic, Cunardo (VA), Italy	Cardiologist, Cardiovascular Rehabilitation Unit	Le Terrazze Clinic, Cunardo (VA), Italy	Cardiologist	2007	2018
Cardiologist, Cardiovascular Rehabilitation Unit, IRCCS ICS Maugeri, Pavia, Italy	Cardiologist, Cardiovascular Rehabilitation Unit	IRCCS ICS Maugeri, Pavia, Italy	Cardiologist	2018	2020

Other awards and honors

October 2021-date: President of the Italian Alliance for Cardiovascular Rehabilitation and Prevention (ITACARE-P)

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: RICCIO
First Name: CARMINE

Last name at birth:
Gender: M

Title: Patients enrollment; functional evaluation; coordination with the ANMCO society for defining a management path for patients with acute heart failure

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Napoli

Date of birth: 08/08/1959

Official H index (Scopus or Web of Science): 10.0

Scopus Author Id:7005962905

ORCID ID:0000-0003-0160-3674

RESEARCH ID:NOT AVAILABLE

Contact address

Current organisation name: AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiovascular Rehabilitation Unit

Street: Via Palasciano

Postcode / Cedex: 81100

Town: Caserta

Phone:+393484191806

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples	Specialization / Specializzazione	Cardiology	1985	1988
University of Naples	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1977	1985

Personal Statement:

Carmine Riccio is the vicepresident of the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). He will contribute to enroll patients within the clinical network; facilitate data acquisition and homogenization; coordinate collection of samples; develop and promote educational and dissemination initiatives, implement the training of cardiologists in acute heart failure management, through educational interventions in cooperation with ANMCO.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano di Caserta	Secondary prevention and rehabilitation	Caserta, Italy	Head of the division	2010	2022

Other awards and honors

Researcher for the study GISSI prevention; national coordinator of the italian document "Gestione clinica del paziente con

Sent date: 06/07/2022 19.37



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

cardiopatia ischemica cronica"; coordinator of several position paper of ANMCO; 2006-2008: president of Italian society of preventive cardiology; member of the European association for cardiovascular prevention and rehabilitation; 2005: consultant for the European Society of cardiology of the italian activities in the prevention cardiovascular area.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	na	na	na	Collaborator	0,00	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-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: PICCIOLINI
First Name: SILVIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Rehabilomics, analysis on serum samples, detection and characterization of extracellular vesicles

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: ITALIANA

Place of Birth: SEGRATE

Date of birth: 25/03/1989

Official H index (Scopus or Web of Science): 10.0

Scopus Author Id:56095394500

ORCID ID:0000-0002-7592-0253

RESEARCH ID:J-7423-2018

Contact address

Current organisation name: IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiac Rehabilitation

Street: VIA CAPECELATRO, 66

Postcode / Cedex: 20148

Town: MILANO

Phone:+393408282385

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano-Bicocca, Milan	PhD	School of Medicine and Surgery	2015	2019

Personal Statement:

Silvia Picciolini, senior researcher of the Laboratory of Nanomedicine and Clinical Biophotonics (LABION), will be in charge of the rehabilomics analysis. The analysis provides the detection of EVs as biomarker to tailor the rehabilitation treatment on patients and the determination of rehabilitation efficacy. In particular, she will be in charge of blood sample handling, isolation and determination of EVs concentration and size. She will also perform the SPRi analysis using a microarray dispenser and a high-performance SPRi system to detect and characterize multiple populations of EVs.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Don Gnocchi, Milan Italy	Laboratory of Nanomedicine and Clinical Biophotonics (LABION)	IRCCS Don Gnocchi	Researcher	2019	2022

Other awards and honors

In 2015 Silvia Picciolini was awarded with a 1 year scholarship by Compagnia Assicurativa AXA working for the development of a method to increase the accuracy in the evaluation of patients affected by Alzheimer disease. During her PhD, she was honored with the scholarship funded by Italian Ministry of Education, Universities and Research.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Awarded with a Travel Grant in 2019 during the Regenerative Rehabilitation Symposium in Charlottesville (VA, USA).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	IRCCS Don Gnocchi	2020-2022	Conto Capitale, Call 2020	Collaborator	230.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5573_1_file.pdf
FRRB	IRCCS Don Gnocchi	2020-2022	Bando 2018-Collaborative Projects 2 II Edition	Collaborator	3.500.000,00	https://www.frrb.it/it/progetti-finanziati-nevermind



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Pedersini

First Name: Paolo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Multifunctional evaluation of patients with acute heart failure

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 03/01/1993

Place of Birth: Brescia

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

Scopus Author Id:57202983547

ORCID ID:0000-0003-0224-1783

RESEARCH ID:AAA-2686-2019

Contact address

Current organisation name: IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiac Rehabilitation

Street: Via Camillo Golgi, 1

Postcode / Cedex: 25038

Town: Rovato

Phone:+393388782284

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Brescia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Science and technology for population health and wealth	2018	2020
Università degli studi di Brescia	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Physioterapy	2013	2016

Personal Statement:

He will contribute to clinical evaluation and functional and physiotherapeutic assesment of patients with acute heart failure

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Don Gnocchi	Rehabilitation Unit	Milan	Researcher	2017	2022

Other awards and honors

None

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	na	na	na	Collaborator	0,00	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-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

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

Last Name: DE MICHELE

First Name: ALFONSO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Patients enrollment; contribution to intersociety dissemination plan

Country of residence: ITALY

Nationality: ITALIANA

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 07/05/1993

Place of Birth: VILLARICCA

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

Scopus Author Id:57210819150

ORCID ID:0000-0002-7652-8069

RESEARCH ID:not available

Contact address

Current organisation name: AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiovascular Rehabilitation Unit

Street: CONTRADA TAPPINO

Postcode / Cedex: 86100

Town: CAMPOBASSO

Phone:+393936591242

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi della Campania L Vanvitelli	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2011	2017

Personal Statement:

He will collect data and will contribute to the collection and interpretation of analysis results.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
OSPEDALE A.CARDARELLI DI CAMPOBASSO	S.C CARDIOLOGIA	Campobasso	Consultant	2021	2022

Other awards and honors

None



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	na	na	na	Collaborator	0,00	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-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

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

Last Name: Coscia
First Name: Vincenzo

Last name at birth:
Gender: M

Title: Patients enrollment; contribution to intersociety dissemination plan
Nationality: italiana
Date of birth: 06/07/1993

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Napoli

Official H index (Scopus or Web of Science): 2.0
Scopus Author Id:55760696500 **ORCID ID:**0000-0003-2024-2763 **RESEARCH ID:**not available

Contact address

Current organisation name: AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiovascular Rehabilitation Unit
Street: Contrada Tappino
Postcode / Cedex: 86100 **Town:** Campobasso
Phone:+393382014650 **Phone 2:**

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

Personal Statement:

He will contribute to patients' enrollment, data and blood sample collection

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
OSPEDALE A.CARDARELLI DI CAMPOBASSO	S.C CARDIOLOGIA	Campobasso	Consultant	2021	2022

Other awards and honors

None

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	na	na	na	Collaborator	0,00	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-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
DE MICHELE ALFONSO	ECG analysis in patients with acute coronary syndrome undergoing invasive management: rationale and design of the electrocardiography sub-study of the MATRIX trial	Article	44-54	57	2019	10.1016/j.jelectrocard.2019.08.045	31491602	5	O
Coscia Vincenzo	Orthostatic Hypotension in the Elderly: A Marker of Clinical Frailty?	Article	779-785	19	2018	10.1016/j.jamda.2018.04.018	29941344	19	O
Magnoni Marco	Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome	Article	25-29	240	2017	10.1016/j.ijcard.2017.04.027	28476518	33	F
Magnoni Marco	Non-invasive molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques	Review	261-269	65	2015	10.1016/j.jjcc.2015.01.004	25702846	33	F
Magnoni Marco	Carotid atherosclerosis, silent ischemic brain damage and brain atrophy: A systematic review and meta-analysis	Review	681-687	223	2016	10.1016/j.ijcard.2016.08.234	27568989	34	O
Magnoni Marco	Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis	Review	718329	2015	2015	10.1155/2015/718329	25960621	102	O
Magnoni Marco	The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis	Review	173-187	179	2015	10.1111/cei.12477	25352024	91	O
Pedersini Paolo	Osteoarthritis: a call for research on central pain mechanism and personalized prevention strategies	Brief report	583-584	38	2019	10.1007/s10067-018-4270-4	30128914	18	O
Pedersini Paolo	Gut microbiota and physical activity: Is there an evidence-based link?	Article	138648	727	2020	10.1016/j.scitotenv.2020.138648	32498183	10	F
PICCIOLINI SILVIA	Detection and Characterization of Different Brain-Derived Subpopulations of Plasma Exosomes by Surface Plasmon Resonance Imaging	Article	8873-8880	90	2018	10.1021/acs.analchem.8b00941	29972017	58	F
Bedoni Marzia	Progressing the field of Regenerative Rehabilitation through novel interdisciplinary interaction	Article	16	5	2020	10.1038/s41536-020-00102-2	33042583	1	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
RICCIO CARMINE	Current management and treatment of patients with stable coronary artery diseases presenting to cardiologists in different clinical contexts: A prospective, observational, nationwide study	Article	43-53	25	2018	10.1177/2047487317740663	29124952	11	O
RICCIO CARMINE	External applicability of the ISCHEMIA trial: An analysis of a prospective, nationwide registry of patients with stable coronary artery disease	Article	E966-E973	16	2020	10.4244/EIJ-D-20-00610	32830646	12	O
RICCIO CARMINE	Lipoprotein(a): A genetic marker for cardiovascular disease and target for emerging therapies	Review	151-161	22	2021	10.2459/JCM.0000000000001077	32858625	25	L
RICCIO CARMINE	Consensus Document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease	Consensus	F1-F74	20	2018	10.1093/eurheartj/suy019	29867293	22	O
RICCIO CARMINE	ANMCO Scientific Statement: Clinical management of hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes	Scientific statement	D64-D69	19	2017	10.1093/eurheartj/sux018	28751835	2	L
Ambrosetti Marco	Do clinicians prescribe exercise similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT working group survey	Article	682-691	25	2018	10.1177/2047487318760888	29486587	20	O
Ambrosetti Marco	Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group	Review	1781-1797	48	2018	10.1007/s40279-018-0930-4	29729003	45	O
Ambrosetti Marco	What constitutes the 'Minimal Care' interventions of the nurse, physiotherapist, dietician and psychologist in Cardiovascular Rehabilitation and secondary prevention: A position paper from the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitati	Review	31-45	13	2019	10.1177/2047487318789497	30066589	22	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Ambrosetti Marco	Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology*	Position Paper	181-205	27	2020	10.1177/2047487319893035	31826679	69	O
Ambrosetti Marco	Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology	Position Paper	460-495	28	2021	10.1177/2047487320913379	32223332	92	F
MORICI NUCCIA	Management of cardiogenic shock in acute decompensated chronic heart failure: The ALTSHOCK phase II clinical trial	Article	196-201	204	2018	10.1016/j.ahj.2018.07.009	30100052	11	F
MORICI NUCCIA	Effect of an invasive strategy on outcome in patients >75 years of age with non-ST-elevation acute coronary syndrome	Article	576-580	115	2015	10.1016/j.amjcard.2014.12.005	25595527	27	O
MORICI NUCCIA	Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A randomized controlled trial	Article	906-916	5	2012	10.1016/j.jcin.2012.06.008	22995877	128	O
MORICI NUCCIA	Outcomes of Elderly Patients with ST-Elevation or Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention	Article	209-216	132	2019	10.1016/j.amjmed.2018.10.027	30447205	10	F
MORICI NUCCIA	Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization	Article	2435-2445	137	2018	10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032180	29459361	46	O

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

** Autocertificated



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

3 - Ethics

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

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



4 - Call-specific questions

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

5 – Description Project

Summary description

Cardiac Rehabilitation is the most cost-effective way to deliver structured secondary prevention across a wide range of clinical conditions, but it is still underused especially in heart failure patients after an acute episode of decompensation, with negative impact at individual and health system level. The characterization of patients currently admitted to CR - as far as of



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

program contents, derived outcomes, and novel strategies to deliver a really individualized intervention - could promote quality of care. Accordingly, we have designed the PROMETEO registry and the CR based registry-based randomized controlled ENEA trial, which will compare two different rehabilitative programs (hybrid versus center-based CR) in patient who undergo heart transplantation. A rehablomic substudy that could provide an objective and easily-accessible parameter to tailor treatments on patient's phenotype will be also part of the research project on post heart transplantation.

Background / State of the art

Cardiac rehabilitation (CR) is a multidisciplinary intervention which has provided consistent achievements in improving cardiovascular prognosis and quality of life across different setting, including chronic heart failure.

However, except for the SWEDEHEART-CR initiative, scant data do exist on nation-wide basis, which can provide informative research for improving long-term patient's outcome. Consecutiveness of included patients, standardized methodologies for the development of quality indicators and the full assessment of the numerous domains of care have to be considered milestones of a program that should be prioritized on national basis and harmonized across Europe to provide a common European Cardiac rehabilitation registry.

According to the last released position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology, there is a huge gap of knowledge in patients with heart failure, with rehabilitation programs widely different by countries, even because of legislation and reimbursement rules. These discrepancies are more evident in specific setting, as patients with acute heart failure treated by combining new classes of drugs and patients undergoing heart transplantation (HTx). For example, US large dataset have clarified that, due to Medicare coverage, CR is still underused with only 55% of the patients with HTx participating in CR program.

Description and distribution of activities of each operating unit

There is an unmet need to improve the epidemiological information on a high-risk population, treated in the context of different insurance policies (as the Italian guaranteed health system), to assess the different exercise regimens adopted and to implement prospective well-defined studies able to provide relevant clinical information. For this reason we have created a multidisciplinary team for a complex functional evaluation of patients with acute heart failure managed in the post-acute phase. The IRCCS San Raffaele (UO1) and IRCCS Don Gnocchi (UO2) are leading centers in the treatment of patients with acute heart failure even in the post-acute setting, the ASST of Crema (UO3) and AORN Caserta (UO4) will give a great contribution for improving the network of patients management in area which are not provided with specific facilities. The rehablomics substudy (UO2) will give an innovative perspective in order to achieve a personalized medicine in the cardiac rehabilitation, where it has not been tested yet. Interactive study-wide webinars (among all the Units involved) will be conducted every six months with the caregivers in the acute setting and the general practitioners involved in the patient's care to share coordinated approaches in management and therapeutic delivery.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

To provide an updated epidemiological picture of patients with acutely decompensated HF undergoing CR, in terms of comorbidities, burden and delivery of care. Heart failure is one of the major causes of adverse cardiovascular events and healthcare costs worldwide. After discharge from acute wards, patients with HF experience a vulnerable period with approximately 30% of patients readmitted within 3 months and 10% dying during this period (45% at 1-year follow-up). A key factor in patient management during the vulnerable phase is the delivery of out-of-hospital care with early implementation of CR, considering that about 45% of these patients are frail, with multiple comorbidities and polytherapy. Incremental cost-effectiveness ratios have been estimated at \$58 409 per quality-adjusted life-years (QALYs) gained in older people with HF undergoing CR.

Nevertheless, data on patients with HF undergoing CR, mostly in the vulnerable phase, are scant and inconsistent, with <10% of patients with HF in US and <20% in Europe undergoing exercise programs after discharge. Accordingly, additional research is needed to better define the update epidemiological picture of these patients (with an inclusive assessment of



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

women and older patients), their comorbidities and the existing pathways of care. The pilot prospective registry will include data on: 1) the hospitalization during acute phase; 2) the whole course of CR (i.e. residential and/or ambulatory, with or without home-rehabilitation) according to patients characteristics and availability of each CR facility, and 3) a structured 24 months follow-up integrated with administrative data from the regional health system.

In light of the extensive reform which is ongoing in primary care, the establishment of a coordinated approach between the acute setting, CR and general practitioners can consistently improve patients' outcome.

Based on the admission volume of the involved centers, a minimum sample of 300 patients with HF will be included. Upon admission and after a careful clinical evaluation with biochemical assessment according to clinical practice, patients will start an exercise training program with at least two sessions carried out per day. A cardiopulmonary test will be performed on admission and before discharge to evaluate global functional capacity.

Variables will be collected by physicians [on anthropometrics, cardiovascular risk factors, prior medical history, prior hospitalization for heart failure, blood tests (fasting plasma glucose, HbA1c and lipid status), comorbidities, medications during the CR program, psychosocial context, individual rehabilitation programs and follow-up events (all cause-death, recurrent myocardial infarction, stroke, rehospitalization for heart failure). Moreover, the physiotherapist taking care of the patient will report variables specific for exercise capacity and muscular endurance. Quality indicators (QIs) will be checked according to widely agreed definitions. Finally, patients reported outcome will be collected (PROMs). The walking distance, oxygen saturation, heart rate, and a subjective perception of fatigue and dyspnea will be measured (RPE and CR10 Borg scale); standard echocardiogram will be performed. Psychological assessments will be conducted by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and two questionnaires on the quality of life will be administered: the Short Form 36 (SF-36) and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Moreover, the 5-level EuroQol 5-Dimension (EQ-5D-5L) instrument will be administered.

The IRCCS San Raffaele will cooperate with the IRCCS Fondazione Don Gnocchi, ASST Crema, and ASST Caserta for patients' recruitment and assessment. An every-month multidisciplinary meeting will be planned to check the consistency of the rehabilitation programs through the standard exercises in each of the four physical function domains of strength, balance, mobility, and endurance.

Specific aim 2

To assess the safety and effectiveness of a scheme of combining the new classes of drugs for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) [sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2-Is) and sacubitril/valsartan] on top of beta-blockers and aldosterone blockers, to improve long-term cardiovascular outcome (all-cause death and re-hospitalization for heart failure).

Pharmacotherapy is the foundation of treatment for HFrEF, since it has shown to reduce morbidity and mortality in large randomized clinical trials. According 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) or an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2-I) have a Class I indication for all patients with HFrEF.

Since all four drugs are considered as a first line therapy, patients newly diagnosed with HFrEF should start a quadruple therapy immediately. Moreover ACE-I/ARNI, beta-blockers, and MRA should be up-titrated to the doses used in the clinical trials (or to maximally tolerated doses).

However, it is not easy to translate this approach in clinical practice due to common drug side effects as hypotension, decreasing renal function and hyperkalemia, mostly in older people with multiple comorbidities, low blood pressure, and impaired renal function.

A few sequential algorithms have been proposed with the aim at starting on life-saving medications with adequate plans for their up-titration. However, none of them have been implemented in the clinical practice. Accordingly, our prospective registry, by the time window of patients' management available in the on-site CR, offers the best clinical setting to validate a well-defined approach.

We will evaluate each patient with a cardiopulmonary test upon admission and at discharge in order to evaluate



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

the improvement in exercise capacity (VO₂ peak) associated with the maximum tolerated therapies (in terms of numbers of treatments and their tolerated doses).

Medications will be started at low doses with simultaneous initiation of treatment with a β -blocker (carvedilol, 3.125 mg, twice daily) and an SGLT2i followed, after three days, by introduction of sacubitril/valsartan, 24/26 first and, after 1 week, spironolactone, 12.5 mg, once daily.

Up-titration will be achieved in part in the four weeks of the CR program and fully pursued through an integrated approach combining tele-rehabilitation and virtual meeting with the general practitioners taking care of the patient in the following month. Patients will be evaluated during CR according to treatment effectiveness (increase in VO₂ peak) and safety (renal dysfunction, hypotension, hyperkalemia). During the follow-up, specific aims will be patient's compliance and adherence and clinical adverse events (all-cause death and re-hospitalization for HF).

All the four centers involved in this project will contribute to patient's enrollment and algorithm validation.

Specific aim 3

to assess the safety and efficacy of two different schemes of exercise training in patients who have recently undergone heart transplantation [the ENEA trial (Exercise aNd hEArT transplant)].

Heart transplantation (HTx) is the gold-standard therapy for patients with end-stage heart failure, who experience physical deconditioning and cognitive impairments because of inactivity in the pre-operative period along with cerebral hypoperfusion. Nevertheless, uncertainty does exist on benefit of exercise-based rehabilitation on long term prognosis in this setting.

All the patients admitted in the on-site CR after HTx will be considered in the prospective registry. However, 40 of them, who achieved HTx in stable conditions (patients with cardiogenic shock before HTx will be excluded) will be randomized in a pilot study to 4 weeks of on-site standard CR (control arm) versus two weeks of on-site CR followed by 12 weeks of tele-rehabilitation (experimental arm). Both surrogate endpoints [cardiometabolic equivalents (Vo₂ peak)] and clinical endpoint [defined as acute rejection, hospitalization for heart failure, stroke, myocardial infarction, all-cause mortality, at the longest follow-up available (minimum 6-month follow-up)] will be evaluated. The rehabilitomic approach will be applied in order to identify specific patients' phenotype. To identify the potential variations of circulating molecules levels that could be indicators of the rehabilitation outcome and/or progression of the disease, we will focus on the analysis of extracellular vesicles (EVs) isolated from the serum of the 40 patients at admission (T0) and discharge (T1). In particular, we will detect and analyze the relative amount of serum EVs derived from platelets, endothelium, cardiomyocytes and macrophages, as their levels are reported to be associated with the occurrence of heart failure.

EVs will be isolated from serum (500 μ l of each sample) by size exclusion chromatography using qEVcolumns (IZON) and an automatic procedure for the EV fractions collection (AFC, IZON). The concentration and the size of the isolated EVs will be determined by NTA (NS300, Malvern) analysis, and the western blot analysis will be performed in order to verify the presence of the proteins specific for EVs. The isolation and the standard characterization of EVs will be conducted following the MISEV guidelines.

Then, EVs will be analyzed by SPRi. It is a label-free and sensitive analytical technique able to monitor in real time variations in the mass adsorbed on the surface of a gold layer, allowing to simultaneously detect multiple molecules within 200 nm from the surface. SPRi measurements will be performed using XelPlex instrument (Horiba). EVs aliquotes will be injected in the SPRi flow chamber in order to isolate the EVs populations coming from endothelium, platelets, cardiomyocytes and macrophages, according the interaction between their specific antigens and the Abs spotted on the SPRi chip. This analysis will provide quantitative information on relative amount of EVs of distinct cell origins potentially involved in the heart failure event and recovery. The expression of HSP60 in particular on membrane of VCAM1+ EVs will be also analyzed, as its localization to the cell surface correlated with increased cardiac myocyte apoptosis occurring in heart failure.

Data manipulations and statistical data analysis will be performed for the evaluation of sensitivity, specificity and accuracy of the measurements by using EzSuite and OrinLab2021 softwares. The correlation between SPRi data and clinical data



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

will be performed using OriginLab2021.

Experimental design aim 1

During the study period, we estimate a global number of 300 patients directly tracked from acute wards (namely the Division of Cardiology and the Division of Internal Medicine of the same hospital), with appropriate indication to a complete phase II and phase III Cardiac Rehabilitation program. The referral process will follow current policies according to the national legislation. Phase II will be delivered in the residential and ambulatory setting as part of the usual policy covered by the Italian National Health System (NHS), while phase III (i.e. the home-rehabilitation program, actually not covered by the NHS) will be charged to the study. The whole phase II plus phase III program is expected to be delivered with a completion rate of 80% of the enrolled participants.

The residential and ambulatory rehabilitation program will include all the recommended core components of Cardiac Rehabilitation (i.e. clinical stabilization, drug up-titration, optimization of secondary prevention interventions, functional evaluation by direct tests, structured exercise training, and structured nutritional and psychosocial intervention) by a dedicated multidisciplinary staff. Major technological aspects refer to the field of functional evaluation and multimodal exercise training, with complete delivery of cardiopulmonary exercise testing (or an alternative validated test) and aerobic plus strength training: for these, in addition to current resources, the facility will acquire a mobile cardiopulmonary exercise testing for evaluation of activities of daily living and a dedicated dynamometer for strength training.

The home-rehabilitation program will be delivered in form of remotely-supervised synchronous exercise training sessions, by using an out-sourced digital platform for telerehabilitation.

Experimental design aim 2

Patients will be evaluated according to the biochemical pathway and cardiopulmonary test as above reported. PROMs will facilitate patient-centered care by providing a subjective assessment of patients' perceptions of their health status. Two categories of PROMs will be considered: generic and domain-specific health-related quality of life (HR-QoL) instruments and heart disease-specific HR-QoL instruments.

The generic and domain-specific HR-QoL instruments included will be:

The EuroQol five-dimensional five-level questionnaire (EQ-5D-5L) is a self-assessed, health-related quality of life questionnaire. A higher index score indicates a higher health-related quality of life. The scale measures quality of life on a 5-component scale, including mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. Each level is rated on a scale that describes the degree of problems in that area (i.e., I have no problems walking about, slight problems, moderate problems, severe problems, or unable to walk). This tool also has an overall health scale where the rater selects a number between 1-100 to describe their health condition, with 100 being the best thinkable.

The 36-Item Short Form Health Survey questionnaire (SF-36) is a very popular scale for evaluating HR-QoL. The SF-36 measures physical functioning, physical role functioning, bodily pain, general health perception, vitality, social role functioning, emotional role functioning and mental health. The SF-36 involves eight scaled scores, which are the sums of the questions in their section. Each scale is directly transformed into a 0-100 scale on the assumption that each question carries equal weight. A score of zero represents maximum disability and a score of 100 is equivalent to no disability.

Psychological domain assessment will be conducted through The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). HADS is a 14-item generic questionnaire measuring symptoms of anxiety and depression within the last week. It is summarized into a total score between 0-21 points in each of the two subscales, where a higher score indicates a possible mood disorder. The HADS is not a diagnostic tool and will be referred to as symptoms of anxiety (HADS-A) and symptoms of depression (HADS-D).

The heart disease-specific HR-QoL considered in this study will be:

The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) is one of the most widely used HR-QoL questionnaires for patients with heart failure (HF). It provides scores for two dimensions, physical and emotional, and a total score. The MLHFQ is a self-administered disease-specific questionnaire for patients with HF, comprising 21 items rated on six-point Likert scales, representing different degrees of impact of HF on HR-QoL, from 0 (none) to 5 (very much). It provides a total



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

score (range 0-105, from best to worst HR-QoL), as well as scores for two dimensions, physical (8 items, range 0-40) and emotional (5 items, range 0-25). The other eight items (of the total of 21) are only considered for calculating the total score.

Experimental design aim 3

SPRi has been validated as an effective method for the profiling of EVs membrane proteins. SPRi microarray of antibodies (Abs) will be prepared by using a micro-dispensing system (iFOUR, M2Automation), following an already optimized protocol. Briefly, we will modify the surface of SPRi-biochip with a self-assembled monolayer of carboxylated PEGylated thiols that will be further activated in order to be covalently linked with Abs able to capture EVs as close as possible to the chip surface. The spotting procedure for Abs immobilization will be done with a Piezo Driven Micro-Dispenser that generates spots of 0.7 mm of diameter. The Abs that will be spotted on a chip will be: anti-CD9, a membrane protein that can be commonly found in EVs originating from different organs of the human body, anti-CD31, an endothelium marker of EVs, anti-CD41, a platelet-specific surface marker, anti-CD14, a marker of macrophages-derived EVs and anti-VCAM1, marker of EVs released by cardiomyocytes. Then, the chip will be blocked in a solution of 1M ethanolamine pH 9 and stored at 4 °C with a layer of StabilCoat Immunoassay stabilizer for the preservation of the activity until use.

Heart transplantation-specific PROMS will evaluate individual aspects of HTx, including but not limited to physical functioning, symptoms, and medication side effects. The heart transplantation-specific PROMS included will be:

The Heart Transplant Intervention Scale is a 63-item questionnaire developed to cover three domains (psychological state, social interaction, physical and occupational function). It assesses six subscales after HTx: information provision, self-care teaching, emotional/ supportive, family related, hospital and work/school/financial. It uses four-point Likert-type scales from "not helpful" to "very helpful." Scores are obtained by summing patient ratings and calculating the mean for each item, subscale, and the comprehensive tool. This instrument has been used to evaluate health QoL in heart transplant recipients and demonstrated good psychometric properties.

Heart Transplant Symptom checklist (HTSC) assesses the presence and severity of 92 symptoms related to heart disease, immunosuppressant side effects, and complications, including six symptom subscales: cardiopulmonary, gastrointestinal, genitourinary, neuromuscular, dermatologic, and psychological. Patients indicate if they have had each symptom (yes or no) and, if so, rate the distress it causes from "not bothered at all" to "very bothered." Higher scores indicate more significant distress from symptoms. Patient scores are summed, and mean scores are obtained for each item, subscale, and the total. The HTSC's psychometric properties are good among heart transplant recipients.

Picture to support preliminary data

Preliminary data.jpeg

Hypothesis and significance

Exercise training could counteract muscular atrophy and weakness related to acute heart failure, open-heart surgery and immunosuppressive therapy in the post-operative period. It has postulated effects on increased mitochondrial volume density and improved endothelial function. Due to scarcity of resources and difficulties in allocation policy, it an ethical issue to plan the best pathway of care for patients with heart failure and for patients with heart failure undergoing HTx and to tailor treatments according patient's phenotype.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Data will be acquired using a dedicated software (REDCap, <https://www.project-redcap.org/>) enabling quality checks and preventing out-of-range data entries. Similarly, the proposed solution will generate alerts in case of missing data and incomplete acquisitions. Data quality will be periodically verified by preliminary data analyses to avoid the risk of missing information or outliers related to a wrong data entry process. The use of REDCap, which is a web application for managing online surveys and databases, will guarantee proper security practices. Much of the security surrounding REDCap relies on IT infrastructure and the environment in which REDCap has been installed. From REDCap, data will be also exported in csv format facilitating analysis and longterm archiving on project completion.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Participants will receive an informed consent form to be signed where the partners will qualify themselves as Data Controller in the context of the GDPR, and will clearly define and inform the participants about the presence of specific Data Processors and their related nature and obligations, and about the purpose and the details of the data treatment. In addition, in full compliance with recommendations, best practices and rights guaranteed to patients by the GDPR, we will ensure to:

- Keep pseudonymised data and personal data of respondents separate;
- Back up data to avoid loss of data;
- Prohibit the use of USB flash drives and external hard drives;
- Store all personal data only on the dedicated database;
- Clear naming conventions and version numbers will be implemented in a systematically structured way in order to ensure the coherence of the dataset.

Identifiable data contained in paper files, such as consent, questionnaires, and assessment forms, will be stored in locked filing cabinets at the site where the data are collected. Electronic data, including videos, will be stored on password protected servers at the participating sites.

Only non-identifiable data will be entered into the multi-site central REDCap server located at FDG premises in Milan, Italy. Data selected for collection will be chosen following the data minimization principle for being adequate, relevant and limited to what is necessary for the declared purposes of the project.

A center-specific, unique ID for each patient will be automatically assigned by the software at the creation of each new record. The association of personal data and unique ID will be stored on a separate file. It should be noted that only the principal investigator and the managers of each center will be able to link the pseudonymization code to the identity of patients (for their respective centers). Such file will be destroyed at the end of the data acquisition phase. Access to the database will be performed after a process of authentication/authorization so access will be ensured only for team members with granted access. The multi-site REDCap will be built in a way that each site will have access only to their site's data entry interface and data. The coordinating site and the data analysis group will have access to all data in non-identifiable form.

At the end of the project, an anonymized, fully documented dataset will be deposited in a suitable data repository for long-term preservation.

Statistic plan

Assessment of sample size adequacy and power calculations. The sample size of the registry (300 subjects) was defined according to a rationale based on the average centre's case admission rate. Such a sample size will be possibly even exceeded, according to the possibility of a continuous sampling approach. Nonetheless, such a sample size is adequate to perform descriptive statistics and multivariate adjusted regression models. For the randomized control studies, two power calculation are considered. Firstly, a power analysis based on a repeated measure approach using the Cohen's F standardized effect size was performed. According to such an investigation, a sample size of 40 to 50 subjects, comprehensive of a lost to follow up of 10% resulted as adequate to detect a medium to large standardized effect size ($f = 0.25-0.40$) with a sufficient statistical power ($1-\beta \geq 0.8-0.9$) and a type-I error of 5% ($\alpha = 0.05$). Moreover, to take into account the mixed model analysis, the power of the statistical analysis will be assessed using a post-hoc analysis based on a simulative approach.

The G*Power software, was used for the a-priori power calculation, while the mixed power package of the R software will be used for the posteriori power calculation.

Statistical analysis

Observational study.

The registry data will be investigated regularly, resulting in six month and yearly descriptive reports. More precisely, continuous variables will be reported using adequate quantile-based position and dispersion indexes, such as median, range and interquartile range. Categories will be reported by counts and percentages. Descriptive investigation of participants' characteristics over time will be performed to assess sampling trends over time. The generalized linear model



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

paradigm will be the approach chosen to perform analysis corrected for potential confounders. Residual confounding will be managed using hierarchical sequential modelling.

Clinical trial(s)

Clinical trials with two and multiple arms will be conducted with random sampling of subjects within the observational study; parallel and cross over designs will be adopted according to the specific purposes of that given clinical study. To this aim, a random intercept generalized mixed model paradigm will be the choice adopted for the statistical analysis, binomial models with logarithmic link function will be used for dichotomous outcomes. On the one hand, for the analysis of studies based on parallel arms, we will adopt a model having time, treatment and multiplicative interaction of time by treatment effects as covariates. On the other, cross over studies will be investigated using the same model supplementary considering treatment sequence over the cross-over, to investigate for the carry over effect. Post-estimation by least square will be performed for all the effect under investigation. Variable skewness will be managed by specific data transformation. For clinical scores based on a non-continuous interval scale metric, the Blom's inverse rank transformation will be adopted. For outcomes based on a continuous interval scale metric, an appropriate data transformation (logarithmic, Box and Cox, etc...) will be adopted. The false discovery rate error will be managed using the Bonferroni correction when multiple comparisons are performed. Missing data will be managed using the expectation maximization algorithm. After missing data imputation, the resulting datasets will be analysed separately, and the results will be merged using the Rubin's rule.

Two sets of analyses will be conducted. Specifically, to consider non-random attrition and compliance attrition, both intention to treat and per protocol analyses will be conducted. All statistical tests will be two tailed and type-I error rate will be set at 5% (alpha= 0.05). Statistical analyses will be performed using the SAS statistical package version 9.4.

Timing of analysis data

Duration of the study: 24 months

Duration of enrollment: 13 months

Follow-up: 6 months

5.6 Expected outcomes

The medical question we seek to answer in this extremely novel research approach is to dissect the epidemiological picture of heart failure patients and biological/molecular landscape of heart transplantation microenvironment. Such approach will unveil novel diagnostic and therapeutic targets, with improved benefit for heart failure patients' treatment in the post-discharge phase.

This is an important question to ask because medical costs associated with heart failure readmissions have been rising at an alarming pace worldwide, prompting medical professionals and rehabilitation specialists to make changes in care delivery to reduce readmissions.

The project will contribute to implement local networks of care for the post-acute management of patients with heart failure.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Problem 1: a certain percentage of drop-out could be expected

Solution 1: retention strategies will be implemented, through scheduled meetings with patients, caregiver and general practitioners.

Problem 2: During the SPRi analysis of the selected populations of EVs, the SPRi signal related to expression of HSP60 on the membrane of VCAM1+EVs might be not well detectable due to a possible low amount of that marker on the membrane vesicle.

Solution 2: If it happens, we will consider the possibility to enhance the SPRi signal by conjugating the specific antibody with gold nanoparticles, that contribute to increase the signal thanks to their plasmonic properties and their mass (as we have already tested for other applications).



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Problem 3: Moreover, regarding the preparation of the SPRi microarray for the detection of multiple populations of EVs, the selected antibodies such as anti-CD41 and anti-CD14, might not be able to successfully isolate an adequate yield of the corresponding EV populations.

Solution 3: If it will be the case, other clones or other cell specific markers will be considered.

5.8 Significance and Innovation

Exercise training could counteract muscular atrophy and weakness related to acute heart failure, open-heart surgery and immunosuppressive therapy in the post-operative period. It has postulated effects on increased mitochondrial volume density and improved endothelial function. Due to scarcity of resources and difficulties in allocation policy, it is an ethical issue to plan the best pathway of care for patients with heart failure and for patients with heart failure undergoing HTx and to tailor treatments according to patients' phenotype.

5.9 Bibliography

- Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Mar 30;2047487320913379. doi: 10.1177/2047487320913379. Online ahead of print.
- Marconi C, Marzorati M. Exercise after heart transplantation. *Eur J Appl Physiol.* 2003 Oct;90(3-4):250-9. doi: 10.1007/s00421-003-0952-x. Epub 2003 Sep 6.
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Aug;29(8):914-56. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
- Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Einhorn K, Herlihy E, Laks H. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med.* 1999 Jan 28;340(4):272-7. doi: 10.1056/NEJM199901283400404.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

TIMELINE

- Months 1-2: ethical approval; quality indicator definition.
- Months 3-15: Recruitment of 300 patients
- Months 3-22: Setting the evaluation of the rehabilitomics phenotypes
- Months 16-21: Patients' follow up
- Month 23-24: Process the data and perform the statistical analysis; setting of educational interventions in the field of HTx patients

DELIVERABLES

Sent date: 06/07/2022 19.37



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Months 20-24: better knowledge of the epidemiology of heart failure in the Rehab setting; development of specific pathways for CPET implementation

Month 12: development of a tailored training programs

Months 20-2: gender issue exploration

Month 24: Round tables with Lombardy region health authorities for regional and national reimbursements

MILESTONES

enrollment of 25% of patients (month 5)

enrollment of 50% of patients (month 9)

preliminary analysis at 50% of prespecified sample size (month 10)

final enrollment and complete analysis (month 22)

preparation of primary report (month 23)

publication and divulgation (month 24)

Milestones 12 month

- Enrollment of 50% of patients

- Blood sample collection of 25% of the patients included in the trial

Milestones 24 month

-Patient's phenotyping for long-term secondary prevention, with focus on improving patients' adherence and self-maintenance.

-Definition of tailored pathways for heart failure patients in the post-acute phase

-Implementation of appropriate algorithms of secondary prevention and multifunctional treatments.

-Report about the potential variations of the expression levels and relative amounts of different populations of EVs in patients at T0 and T1

Gantt chart

Gantt.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

LABION: The project will take advantage of the state-of-art facilities for spectroscopic data analysis. In particular, LABION is dedicated to the application of advanced optical techniques in monitoring of debilitating diseases. It is provided with a Surface Plasmon Resonance imaging (XeIPlex -Horiba), Nanoparticle tracking analysis (NTA, Malvern Panalytical), automatic fraction collector (AFC, IZON) for EV isolation, all the equipment necessary for biological sample handling and processing, Ella (Bio-Techne), Nanodrop Uv-Vis spectrometer, fully automated confocal micro-Raman spectrometer (Labram Aramis, Horiba), HPLC (Hitachi), MALDI spectrometer (Microflex LT, Bruker), western blotting and electrophoresis system.

Subcontract

NA

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

We are proposing an extremely novel research approach to comprehensively define the network of collaborative management for patients with HF, from the acute to the territorial setting. This project is a unique opportunity to actively



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

modify the *early vulnerable phase* of these patients, which starts at discharge from the acute setting and lasts up to 60-day follow-up, significantly improving survival and quality of life. The project will be developed in centers of excellence for their relative fields of expertise. The IRCCS Don Gnocchi is involved, through an active collaboration of its researchers, in a national program focused on cardiogenic shock patients with a dedicated trial on acutely decompensated heart failure patients (the Altshock-2 trial and registry) and in a prospective pilot study which is ready to start and will evaluate integrated different pathways of care (hospital and primary care) in the metropolitan area of Milan for patients with several medical disorders, including cardiovascular disease and HF. This further collaboration could definitely complete the perspective of transitional, tailored, progressive rehabilitation interventions and promote a paradigm shift in the holistic care of these patients. Moreover, Marco Ambrosetti is the president of the ITACARE-P Association (Italian Alliance for Cardiovascular Rehabilitation and Prevention) and Carmine Riccio is the vice-president of the ANMCO society (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri). These societies will work together in order to improve an integrative perspective of care for patients with HF and will contribute to the dissemination plan of our project in the national cardiovascular community. Dr Marco Ambrosetti is the first author of the last edition of the European guidelines of cardiac rehabilitation for the European Association of Preventive Cardiology, in coherence with which the present project will cover an important gap of knowledge. Marzia Bedoni is the head of the Laboratory of Nanomedicine and Clinical Biophotonics (LABION) of the IRCCS Fondazione Don Gnocchi. She and her collaborators are actively working on the rehabiliomic approach in cerebrovascular disorders. All the researchers and clinicians involved will guarantee a coordinated program to improve precision medicine in the rehabilitation setting.

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

What is already know about this topic?

It is known that Cardiac Rehabilitation (CR) is an additive and relevant tool of secondary prevention, but with limited access. In patients with heart failure, CR can reduce the risk of hospital admission and improve quality of life. Little is known about the best way to deliver CR after an acute episode of heart failure, as far as in selected population that can highly affect the use of health care resources (patients undergoing heart transplantation). (Eur J Prev Cardiol. 2020 Mar 30;2047487320913379. doi: 10.1177/2047487320913379)

Details on what is already know about this topic

Readmission rates have been reported to be as high as 20% within 30 days and up to 50% by 6 months for patients with a diagnosis of HF. The costs associated with HF readmissions are nearly 31 billion dollars annually in USA. This has prompted the Centers for Medicare and Medicaid Services to implement the HF Readmissions Reduction Program in 2012. Education on self-management of HF has been found to not only decrease hospital readmission for patients with heart failure, but also all-cause readmissions and possibly decreased mortality in this population. However, there are important caveats to this body of evidence, including definition of and lack of consistency in patient education interventions and variability in the delivery of interventions.

What this reasearch adds?

This research can provide a standardized and priority-based approach for referral and uptake to CR, as far as a validated algorithm to manage modern pharmacotherapy in patients with heart failure. Moreover, it can provide a *rehabiliomics* framework for personalized and translational rehabilitation research, which has never been implemented in cardiovascular disease, yet.(Circulation. 2021 Mar 2;143(9):875-877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926)

Details on what this reasearch adds

To clarify what are appropriate interventions and exercise dosing/parameters for patients in inpatient rehab, subacute rehab, or home health early post-acute care.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

To define specific pathways for patients undergoing upward titration of cardiac remodeling agents and not yet on a stable, optimal pharmacologic regimen.

To unveil diverse etiological pathways and new vulnerabilities for prevention and treatment.

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

Redesigning care for patients with heart failure especially in the vulnerable period after acute decompensation - is one of the most important unmet needs of each statewide health system in USA and Europe, in order to reduce cardiovascular morbidity and mortality, as far as health costs. The data provided by this pilot clinical research can update the epidemiological framework of care in this setting and inform the regional and national health care system on best practices.

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

To establish a prioritization of interventions in particular subgroups of patients with HF in decreasing readmissions, increasing function, and increasing quality of life.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

6 - Budget

Total proposed budget (Euro)				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	460.200,00	0,00	460.200,00	46,06
3a.1 Equipment (Leasing -	213.725,66	0,00	213.725,66	21,39
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	69.124,34	0,00	69.124,34	6,92
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	110.000,00	0,00	110.000,00	11,01
7 Travels	23.900,00	0,00	23.900,00	2,39
8 Publication Costs	31.000,00	0,00	31.000,00	3,10
9 Dissemination	19.400,00	0,00	19.400,00	1,94
10 Overheads *	69.700,00	0,00	69.700,00	6,98
11 Coordination Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	0,20
Total	999.050,00	0,00	999.050,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

none

Budget Justification	
1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	UO1: Statistical consultant; 1 consultant cardiologist; UO2: 1 Physioterapist; 1 biologist ;1 biomedical engineer; UO3: 1 researcher and 1 data-manager; UO4: 2 additional researchers under 40 and 1 datamanager
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	UO1: wearable device; UO2: Cardiac imaging and Telemonitoring device; UO3 and 4: Devices for advanced evaluation of functional capacity (Mobile CPET) and implementation of strength training (dynamometer for cardiac patients)
3a.2 Equipment (buying)	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

3b Supplies	UO2: SPRi biochip and antibodies for microarray preparation. Reagents for western blot, Nanosight analysis, and consumables and chemicals for extracellular vesicles isolation; UO3 and UO4: consumables
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	Digital platform for home-rehabilitation, softwares and hardwares for study-related centre activities
7 Travels	Travel and housing costs related to meeting and congress
8 Publication Costs	Technical expenditures and fees for temptative publication of study results
9 Dissemination	Expenditures for congress participation, digital communication, infographics
10 Overheads	general institutional expenses
11 Coordination Costs	Organization of meeting, teleconferences, rent place to coordination meeting



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

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

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	70.000,00	0,00	70.000,00	63,64
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	8.000,00	0,00	8.000,00	7,27
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	10.000,00	0,00	10.000,00	9,09
7 Travels	3.900,00	0,00	3.900,00	3,55
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	4,55
9 Dissemination	3.400,00	0,00	3.400,00	3,09
10 Overheads	7.700,00	0,00	7.700,00	7,00
11 Coordination Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	1,82
Total	110.000,00	0,00	110.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Budget Justification	
1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	Statistical consultant; 1 consultant cardiologist dedicated to the study
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Wearable devices
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	none
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	Statistical software, technical software, android application software, cloud service, hard disks
7 Travels	Travel and housing costs related to meeting and congress
8 Publication Costs	Technical expenditures and fees for tentative publication of study results
9 Dissemination	Expenditures for congress participation, digital communication, infographics
10 Overheads	general institutional expenses
11 Coordination Costs	Organization of meeting, teleconferences, rent place to coordination meeting



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Proposed total budget UO2 Institution: IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi - ONLUS (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	168.200,00	0,00	168.200,00	48,89
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	90.725,66	0,00	90.725,66	26,37
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	48.124,34	0,00	48.124,34	13,99
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	5.000,00	0,00	5.000,00	1,45
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	0,87
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	1,45
10 Overheads	24.000,00	0,00	24.000,00	6,98
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	344.050,00	0,00	344.050,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	1 Physiotherapist dedicated to the project; 1 biologist for precision medicine and rehabiliomics; 1 biomedical engineer for data management
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Cardiac imaging and Telemonitoring device
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	SPRi biochip and antibodies for microarray preparation. Reagents for western blot, Nanosight analysis, and consumables and chemicals for extracellular vesicles isolation
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Travel and housing costs related to meeting and congress
8 Publication Costs	Technical expenditures and fees for temptative publication of study results
9 Dissemination	Expenditures for congress participation, digital communication, infographics
10 Overheads	general institutional expenses
11 Coordination Costs	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Proposed total budget UO3 Institution: ASST Crema (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	30.000,00	0,00	30.000,00	20,69
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	35.000,00	0,00	35.000,00	24,14
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	1.000,00	0,00	1.000,00	0,69
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	60.000,00	0,00	60.000,00	41,38
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	2,07
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	2,07
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	2,07
10 Overheads	10.000,00	0,00	10.000,00	6,90
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	145.000,00	0,00	145.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	Additional researchers and data-manager for centre-based activities for the project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Devices for advanced evaluation of functional capacity (Mobile CPET) and implementation of strength training (dynamometer for cardiac patients)
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Consumables
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	Digital platform for home-rehabilitation, softwares and hardwares for study-related centre activities
7 Travels	Travel and housing costs related to meeting and congress
8 Publication Costs	Technical expenditures and fees for tentative publication of study results
9 Dissemination	Expenditures for congress participation, digital communication, infographics
10 Overheads	general institutional expenses
11 Coordination Costs	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Proposed total budget UO4 Institution: AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	192.000,00	0,00	192.000,00	48,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	80.000,00	0,00	80.000,00	20,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	20.000,00	0,00	20.000,00	5,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	40.000,00	0,00	40.000,00	10,00
7 Travels	12.000,00	0,00	12.000,00	3,00
8 Publication Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	5,00
9 Dissemination	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
10 Overheads	28.000,00	0,00	28.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	400.000,00	0,00	400.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	2 Additional researchers under 40 y to hire for the project; data-manager for centre-based activities for the project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Devices for advanced evaluation of functional capacity (Mobile CPET) and implementation of strength training (dynamometer for cardiac patients)
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Consumables
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	Digital platform for home-rehabilitation, softwares and hardwares for study-related centre activities
7 Travels	Researchers' travels for meeting participation
8 Publication Costs	Technical expenditures and fees for temptative publication of study results
9 Dissemination	Expenditures for congress participation, digital communication, infographics
10 Overheads	general institutional expenses
11 Coordination Costs	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Principal Investigator Data

Cognome: CIANFLONE

Nome: DOMENICO

Genere: M

Codice fiscale: CNFDNC56D13B157J

Documento: Passaporto, Numero: YA7503523

Data di nascita: 13/04/1956

Luogo di nascita: BRESCIA

Provincia di nascita: BS

Indirizzo lavorativo: VIA OLGETTINA 58

Città: MILANO

CAP: 20132

Provincia: MI

Email: D.CIANFLONE@HSR.IT

Altra email: CIANFLONE.DOMENICO@HSR.IT

Telefono: 00393356885156

Fax: 0226437398

Qualifica: PROFESSORE ASSOCIATO distaccato presso IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE

Struttura: Dipartimento Cardioracovascolare

Istituzione: san raffaele

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

Nome datore/ente di lavoro non SSN: UNIVERSITA' VITA SALUTE SAN RAFFAELE

Nome istituzione SSN: IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE

Tipo contratto: Professore Associato distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376159

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: CIANFLONE DOMENICO

Project validation result

Rehabilitation in Cardiac Transplantation: multimorbidity assessment and definite pathways of care

Using the ICD code V421, we obtained the administrative data from 170 patients who underwent HTx between *November 2010 and March 2022* at the ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda (Milan) and were transferred for CR at the IRCCS Fondazione Don Gnocchi, Santa Maria Nascente (Milan)



↓
After removal of duplicate (subsequent hospitalization)



146 patients

→ 24 patients with subsequent hospitalization after the first admission

Length of hospital stay: median 32 days, interquartile range 23-46, min 5, max 78 days

Ongoing retrospective study with the aim:

- to assess multimorbidity and pathways of care in a retrospective cohort of patients who underwent HTx.
- to compare different exercise regimens on cardiometabolic equivalents (Vo₂ peak) and clinical endpoint defined as acute rejection, hospitalization for heart failure, stroke, myocardial infarction, all-cause mortality, at the longest follow-up available.