

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

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Lombardia** e il Principal Investigator della ricerca **ANDREA SARTORE BIANCHI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12376593**, dal titolo **High-dose vitamin C to enhance neoadjuvant immune checkpoint therapy in mismatch repair proficient colorectal cancer: the ALFEO pilot study**;

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 1° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia); VISTO il decreto direttoriale n. 27 del 2 novembre 2022, registrato con Visto n. 1054 dall’Ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l’art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione

generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

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

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

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

e

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

e

il Dr **ANDREA SARTORE BIANCHI** (codice fiscale **SRTNDR74B13F205C**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376593** dal titolo **High-dose vitamin C to enhance neoadjuvant immune checkpoint therapy in mismatch repair proficient colorectal cancer: the ALFEO pilot study**

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 Soggetto attuatore/beneficiario e Principal Investigator

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Lombardia** codice fiscale **80050050154**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **ANDREA SARTORE BIANCHI**, codice fiscale **SRTNDR74B13F205C**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376593** dal titolo **High-dose vitamin C to enhance neoadjuvant immune checkpoint therapy in mismatch repair proficient colorectal cancer: the ALFEO pilot study**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

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

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

format excel che verrà condiviso da parte della Direzione genale 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 **999.299,00€** (Euro **novecentonovantanovemiladuecentonovantanove/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
 6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
 7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
 8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

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

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

incorrere in ritardi attuativi e concludere il progetto nella forma, nei modi e nei tempi previsti, nel rispetto della tempistica prevista dal relativo cronoprogramma di attuazione e di sottoporre al Ministero le eventuali modifiche al progetto;

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

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

irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie, nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
 - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
 - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
 - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
 - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'aree 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 cinquantunesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantunesimo 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 rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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



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

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

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

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **ANDREA SARTORE BIANCHI**, codice fiscale **SRTNDR74B13F205C**

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376593	Project topic: C2) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia
PI / Coordinator: Sartore Bianchi Andrea	Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	Istitution that perform as UO for UO1: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

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

Proposal title: High-dose vitamin C to enhance neoadjuvant immune checkpoint therapy in mismatch repair proficient colorectal cancer: the ALFEO pilot study

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary:

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Developmental Therapeutics - DT

Project Keyword 1: Early-stage, pilot clinical trials of novel anticancer therapeutic and drug-delivery strategies involving pharmacokinetic, pharmacodynamic, toxicologic, or pharmacogenomic endpoints



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

Project total financing request to the MOH: € 999.299

Free keywords: Colorectal cancer; Vitamin C; Ascorbate; Immune checkpoint inhibitors; neoadjuvant treatment

Declarations

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

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

Personal data protection

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



Abstract

Most colon cancer (CC) patients can be treated with upfront curative surgery; however, relapse often occurs, and the disease becomes deadly. Novel therapies are needed in metastatic cases but also in patients with surgically resectable disease at high risk of relapse. CC are classified into two molecular subgroups: mismatch repair deficient (dMMR) and proficient (pMMR), accounting for 15 and 85% of cases, respectively. Immune therapy with checkpoint inhibitors (ICIs) is effective in metastatic dMMR patients but not in pMMR CCs. Recently, a neoadjuvant approach in stage I-III resectable CC patients has been proposed, showing that it does not jeopardize timing or quality of surgery while potentially enhancing relapse-free outcomes. In one study, neoadjuvant anti-PD1+anti-CTLA4 ICIs showed major pathological responses in a small number of patients with pMMR tumors (Chalabi, Nat Med 2020). We have previously shown that high dose vitamin C (HDVitC) triggers tumor infiltration and activation of CD8+ T cells in mouse tumors, enhancing also efficacy of ICIs in pMMR CC preclinical models (Magri, Sci Transl Med 2020).

Based on these premises, this proposal aims to evaluate whether addition of HDVitC to ICI would restore efficacy in CC patients with pMMR tumors that are usually resistant to ICIs. The project will develop through 3 specific aims.

For Aim 1, we designed the ALFEO pilot neoadjuvant phase II study adding HDVitC to the combination of anti-PD1 nivolumab + anti-CTLA4 ipilimumab (nivo/ipi) in pMMR stage II-III CC patients candidate to upfront surgery, or stage IV oligometastatic liver-limited disease candidate to upfront surgery on both primary and metastatic tumor sites. Primary endpoint will be pathological response rate (pRR) as a surrogate endpoint for efficacy, while secondary endpoints will be evaluation of adverse events, with exploratory endpoints and translational analyses described in Aims 2 and 3.

Aim 2 will investigate the network and sequence of molecular and cellular events triggered by HDVitC + ipi/nivo. The treatment effect on immune cell rejuvenation and activation will be studied by evaluating immunosenescent and exhaustion markers on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) collected at different timepoints. The impact on systemic immunity will be studied by determining cytokine profile changes in longitudinal plasma samples. To investigate the hypothesized

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

antitumor mechanisms of HDVtC, tissue immunohistochemical analyses will evaluate immune infiltrate, and markers of oxidative stress, DNA damage and immunogenic cell death.

Aim 3 will assess predictive biomarkers of response to the association of HDVtC and ipi/nivo, including the establishment of patient specific models. We will assess tumor tissue and plasma mutational burden by whole exome sequencing, evaluation of emergence of neoantigens and expansion of T cell receptor clones by sequencing plasma cell-free DNA and PBMCs. Co-cultures of patients-derived organoids (PDOs) with patient autologous T cells will be established for ex-vivo testing of ICIs with HDVtC.

Should our signal-seeking pilot trial in the neoadjuvant setting be positive, we expect to expand the use of ICIs also in MSS/pMMR metastatic CCs patients, who are currently excluded from this treatment, and to support a neoadjuvant ICI treatment strategy for early stage or oligometastatic liver-limited synchronous resectable tumors, with implication on the overall CC treatment algorithm.



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

Yes

2 - Participants & contacts

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	09315660960	Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine	Responsabile UO1		X
2 - Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'oncologia-IRCCS	95596990010	MARCATORI / BERSAGLI MOLECOLARI PER L'ONCOLOGIA DI PRECISIONE	Responsabile UO2		X
3 - Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	06908670638	U.O.C. di Oncologia Medica ed Ematologia	Responsabile UO3	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Di Nicolantonio Federica	Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'oncologia-IRCCS	Responsabile UO2
2 - TROIANI TERESA	Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	Responsabile UO3
3 - Siena Salvatore	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	co-PI
4 - Bardelli Alberto	Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'oncologia-IRCCS	Collaborator
5 - AMATU ALESSIO	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Collaborator
6 Under 40 - TOSI FEDERICA MARIA	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Collaborator
7 Under 40 - VITIELLO PIETRO PAOLO	Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'oncologia-IRCCS	Collaborator

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Di Nicolantonio Federica				13/02/1974	F
2 - TROIANI TERESA				07/03/1975	F
3 - Siena Salvatore	X			04/12/1955	M
4 - Bardelli Alberto				29/11/1967	M
5 - AMATU ALESSIO				01/07/1980	M
6 Under 40 - TOSI FEDERICA MARIA				07/12/1987	F
7 Under 40 - VITIELLO PIETRO PAOLO				16/07/1989	M

Responsible who requests CE authorization: Sartore Bianchi Andrea

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 - Martini Giulia	Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	14/09/1986	F	Collaborator	MD	RTD-A, Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
1 - NAPOLITANO STEFANIA	Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	19/04/1986	F	Collaborator	MD	RTD-A, Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano, Italy

PEC: postacertificata@pec.ospedaleniguarda.it

Operative Unit Number 2:

Address: Strada Provinciale 142, Km 3.95 - 10060 Candiolo (TO), Italy

PEC: segreteria.direzionescientifica.fpo@pec.ircc.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Sergio Pansini, 5 - 80131, Napoli, Italy

PEC: dip.medicinadiprecisione@pec.unicampania.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Operative Unit Number 4:



Address: NA

PEC: NA

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: NA

PEC: NA

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Sartore Bianchi

First Name: Andrea

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 13/02/1974

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 50.0

Scopus Author Id:8350612700

ORCID ID:0000-0003-0780-0409

RESEARCH ID:AAB-9848-2019

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine

Street: Piazza Ospedale Maggiore, 3

Postcode / Cedex: 20124

Town: Milano

Phone:+393478503277



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pavia, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2000	2004
University of Pavia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1993	1999

Personal Statement:

As a PI of the project, based on my expertise in the field of precision oncology focused on translational research for gastrointestinal cancers, I will: a) design the overall research project, including: a1) clinical trial design with sample sizing, study protocol writing, submission for approval by the ethical committee, a2) identification of translational research endpoints and coordination of clinical and preclinical units; b) conduct the ALFEO clinical trial, being responsible of UO1 and of coordination with UO3 for overall patients selection and enrollment, safety and trial advancement; c) identify roles and supervising the work of clinical and preclinical collaborators, recognizing interdependencies and enhancing collaboration among clinical (UO1 and 3) and preclinical (UO2) units.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Milano, Milano, Italy	Department of Hematology and Hemato-Oncology	Via Festa del Perdono 7, 20122 Milano, Italy	Associate Professor of Oncology	2018	2022
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy	Division of Oncology, Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine	Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano, Italy	Responsabile (Head) S.S. Oncologia Clinica Molecolare	2012	2022
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy	Division of Oncology, Department of Hematology and Oncology	Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano, Italy	Responsabile (Head), S.S. Cure Oncologiche Outpatient	2010	2012
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy	Division of Oncology, Department of Hematology and Oncology	Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano, Italy	Medical Oncologist	2004	2012
Brown University, Providence, Rhode Island, USA	Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology and Experimental Cancer Therapeutics (Head: prof. Paul Calabresi)	Rhode island Hospital Comprehensive Cancer Center, Providence, Rhode Island, USA	Research fellow	2002	2003

Other awards and honors

110/110 summa cum laude for the MD graduation thesis
2004: summa cum laude for the Specialization in Oncology thesis
2005: Pezcoller-Begnudelli Award for best scientific contribution, 17° Pezcoller Symposium Molecular Understanding of Solid Tumors
2008: Pezcoller Fellowship for the participation at the 10th ECCO/AACR/ASCO Workshop Methods in clinical cancer research
Member of the European Commission Initiative on Colorectal Cancer (ECICC) of the European Commission, Joint Research Centre



Other CV informations

-Principal Investigator and Co-Investigator in Phase I, II and III Clinical Trials at Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
-Presenter of original data in oral session at the ASCO Annual Meeting 2021
-Chairman, discussant of presentations and lecturer in international congresses including the ASCO and ESMO Annual Meeting and the ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer
-ESMO faculty member for Gastro-Intestinal Tumours 2019-2023
-Editor-in-Chief, Gastrointestinal Tumors (DOI: 10.1159/issn.2296-3774)
-Member of the Editorial Board of Communications Medicine (ISSN 2730-664X (online) and Cancers (ISSN: 2072-6694)
-Ad hoc reviewer for various journals (<https://publons.com/researcher/3165100/andrea-sartore-bianchi/>)
-Scientific Director of the Fondazione Oncologia Niguarda Onlus

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Impaired seroconversion after SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with solid tumours receiving anticancer treatment	Article	16-25	163	2022	10.1016/j.ejca.2021.12.006	NOT_FOUND	2	C
Major adverse cardiovascular events associated with VEGF-targeted anticancer tyrosine kinase inhibitors: a real-life study and proposed algorithm for proactive management	Article	NOT_FOUND	7	2022	10.1016/j.esmoop.2021.100338	NOT_FOUND	1	C
Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer: Systematic review and future research opportunities	Review	NOT_FOUND	91	2020	10.1016/j.ctrv.2020.102112	33091698	10	C
Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: The phase II HERACLES-B trial	Article	NOT_FOUND	5	2020	10.1136/esmoopen-2020-000911	32988996	25	F
Entrectinib for the treatment of metastatic NSCLC: safety and efficacy	Article	333-341	20	2020	10.1080/14737140.2020.1747439	32223357	13	F
HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	Article	1395-1402	24	2019	10.1634/theoncologist.2018-0785	30952821	35	F
Liquid biopsy for rectal cancer: A systematic review	Letter with Data	NOT_FOUND	79	2019	10.1016/j.ctrv.2019.101893	31499407	16	C
Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer	Review	70-83	109	2019	10.1016/j.ejca.2018.12.019	30690295	102	L
Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies	Review	41-53	73	2019	10.1016/j.ctrv.2018.12.006	30616224	46	C
TRKA expression and NTRK1 gene copy number across solid tumours	Article	926-931	71	2018	10.1136/jclinpath-2018-205124	29802225	9	C
Parallel Evaluation of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells in Metastatic Colorectal Cancer	Article	80-83	17	2018	10.1016/j.clcc.2017.10.017	29195807	35	C
Human epidermal growth factor receptor 2 as amolecular biomarker formetastatic colorectal cancer	Note	19-20	4	2018	10.1001/jamaoncol.2017.3323	29049531	14	F
Pooled Analysis of Clinical Outcome of Patients with Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer Treated within Phase I/II Clinical Studies Based on Individual Biomarkers of Susceptibility: A Single-Institution Experience	Article	525-533	12	2017	10.1007/s11523-017-0505-6	28669023	10	F
Digital PCR assessment of MGMT promoter methylation coupled with reduced protein expression optimises prediction of response to alkylating agents in metastatic colorectal cancer patients	Article	43-50	71	2017	10.1016/j.ejca.2016.10.032	27997874	23	F
Overcoming dynamic molecular heterogeneity in metastatic colorectal cancer: Multikinase inhibition with regorafenib and the case of rechallenge with anti-EGFR	Review	54-62	51	2016	10.1016/j.ctrv.2016.10.006	27865140	22	F
Challenging chemoresistant metastatic colorectal cancer: Therapeutic strategies from the clinic and from the laboratory	Article	1456-1466	27	2016	10.1093/annonc/mdw191	27154421	34	F

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial	Article	738-746	17	2016	10.1016/S1470-2045(16)00150-9	27108243	521	F
Sensitivity to Entrectinib Associated with a Novel LMNA-NTRK1 Gene Fusion in Metastatic Colorectal Cancer	Article	NOT_FOUND	108	2016	10.1093/jnci/djv306	26563355	105	F
Regorafenib in metastatic colorectal cancer	Article	255-265	14	2014	10.1586/14737140.2014.894887	24559322	21	F
Standardisation of EGFR FISH in colorectal cancer: Results of an international interlaboratory reproducibility ring study	Article	218-223	65	2012	10.1136/jclinpath-2011-200353	22130903	32	F

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



** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1)	Article	400-409	7	2017	10.1158/2159-8290.CD-16-1237	28183697	477	
Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth	Article	116-120	552	2017	10.1038/nature24673	29186113	282	
Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial	Article	738-746	17	2016	10.1016/S1470-2045(16)00150-9	27108243	521	
NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types	Review	NOT_FOUND	1	2016	10.1136/esmoopen-2015-000023	NOT_FOUND	300	
The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer	Article	263-267	526	2015	10.1038/nature14969	26416732	284	
Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients	Letter with Data	795-801	21	2015	10.1038/nm.3870	26030179	554	
Resistance to Anti-EGFR therapy in colorectal cancer: From heterogeneity to convergent evolution	Review	1269-1280	4	2014	10.1158/2159-8290.CD-14-0462	25293556	322	
Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies	Article	NOT_FOUND	6	2014	10.1126/scitranslmed.3007094	24553385	2653	
Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer	Article	658-673	3	2013	10.1158/2159-8290.CD-12-0558	23729478	468	
Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer	Article	532-536	486	2012	10.1038/nature11156	22722830	1299	

** Autocertificated

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2018-2025	AIRC 5 x Mille - Metastatic disease: The key unmet need in oncology (Project ID 21091, 2018-2024). Insights into the evolving heterogeneity of metastatic colorectal cancer: From mechanisms to therapies.	Collaborator	2.668.902,00	www.airc.it
AIRC	Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2015-2018	Targeting resistances to molecular therapies in metastatic colorectal carcinomas- Special Program Molecular Clinical Oncology 5 x 1000 (Project ID 51000, 2015-2018)	Collaborator	500.000,00	www.airc.it
AIRC	Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2017-2023	Liquid Biopsy and Gene Signature to Guide Non-Operative Management of Rectal Cancer (NO-CUT Trial Eudract 2017-00367160) (Progetto AIRC IG 20685)	Collaborator	698.000,00	www.airc.it
Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (Regione Lombardia)	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2018	A regional oncology network addressing the emerging problem of colorectal cancer in young individuals using an integrative omics approach to decipher mechanisms of cancer immunoediting as candidate targets of new therapies	Collaborator	562.500,00	https://www.frrb.it/it/progetti-finanziati-iang-crc

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Siena

First Name: Salvatore

Last name at birth:

Gender: M

Title: co-PI

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 04/12/1955

Place of Birth: Siracusa

Official H index (Scopus or Web of Science): 89.0

Scopus Author Id: 7005636240

ORCID ID: 0000-0002-2681-2846

RESEARCH ID: AAC-5806-2019

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine

Street: Piazza Ospedale Maggiore 3

Postcode / Cedex: 20162

Town: Milano

Phone: +393356918558



Phone 2: +393356918558

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Pavia, Pavia, Italy	Specialization / Specializzazione	Hematology	1988	1992
Università di Pavia, Pavia, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	1984	1987
Università di Pavia, Pavia, Italy	Specialization / Specializzazione	Pediatrics	1980	1983
Università di Pavia, Pavia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1973	1979

Personal Statement:

As Co-PI of the project, Salvatore Siena, based on his expertise in the field of medical oncology focused on precision cancer medicine, will supervise the overall research project and will be responsible of the conduct of the ALFEO clinical trial in his quality of Director of the Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine of Grande Ospedale Metropolitano Niguarda where the trial will be centrally submitted for ethical approval and performed, together with the other clinical unit.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Milano	Department of Hematology and Hemato-oncology	Milano	Full Professor	2015	2022
Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine	Milano	Director	2014	2022
Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Niguarda Cancer Center	Milano	Director	2013	2022
Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Division of Medical Oncology (Oncologia Medica Falck)	Milano	Director	1999	2022
Istituto Clinico Humanitas	Section of Blood and Marrow Transplantation	Rozzano, Milano	Head	1997	1999
Istituto Nazionale Tumori	Division of Medical Oncology	Milano	Deputy Director	1994	1997
Istituto Nazionale Tumori	Division of Medical Oncology	Milano	Attending Physician	1990	1994
Istituto Nazionale Tumori	Division of Medical Oncology	Milano	CLinical Research Associate	1984	1990

Other awards and honors

Premio Gennaro Palumbi per la Migliore Tesi di Laurea nel 1979, Università degli Studi di Pavia

Cited by Thomson Reuters/Clarivate Analytics among the Most Influential Scientific Minds and the Highly Cited Researchers from 2014 to 2021



Premio FIRC Guido Venosta 2020 by the President of Repubblica Italiana Sergio Mattarella „per avere realizzato attraverso una esemplare sinergia tra ricerca pre-clinica e terapia nuove tecniche diagnostiche e nuovi approcci al trattamento del tumore al colon"

Other CV informations



ESMO Faculty Member for the Gastro-Intestinal Tumours Faculty Group (2017-2019)

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Oxaliplatin Immune-Induced Syndrome Occurs With Cumulative Administration and Rechallenge: Single Institution Series and Systematic Review Study	Review	213-221	15	2016	10.1016/j.clcc.2016.02.001	26979913	21	L
Increased incidence of colon cancer among individuals younger than 50 years: A 17 years analysis from the cancer registry of the municipality of Milan, Italy	Article	134-140	60	2019	10.1016/j.canep.2019.03.015	31005829	22	L
Digital PCR assessment of MGMT promoter methylation coupled with reduced protein expression optimises prediction of response to alkylating agents in metastatic colorectal cancer patients	Article	43-50	71	2017	10.1016/j.ejca.2016.10.032	27997874	23	L

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: The phase II HERACLES-B trial	Article	NOT_FOUND	5	2020	10.1136/esmoopen-2020-000911	32988996	26	C
Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: Post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study)	Article	NOT_FOUND	1	2016	10.1136/esmoopen-2016-000111	NOT_FOUND	24	C
Tumor MGMT promoter hypermethylation changes over time limit temozolomide efficacy in a phase II trial for metastatic colorectal cancer	Article	1062-1067	27	2016	10.1093/annonc/mdw071	26916096	27	C
Standardisation of EGFR FISH in colorectal cancer: Results of an international interlaboratory reproducibility ring study	Article	218-223	65	2012	10.1136/jclinpath-2011-200353	22130903	32	L
Early-onset colorectal cancer in young individuals	Review	109-131	13	2019	10.1002/1878-0261.12417	30520562	151	C
Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial	Article	779-789	22	2021	10.1016/S1470-2045(21)00086-3	33961795	36	F
Promoter CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme MGMT predicts clinical response to dacarbazine in a phase II study for metastatic colorectal cancer	Article	2265-2272	19	2013	10.1158/1078-0432.CCR-12-3518	23422094	83	L
Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer	Article	658-673	3	2013	10.1158/2159-8290.CD-12-0558	23729478	468	L
Novel CAD-ALK gene rearrangement is drugable by entrectinib in colorectal cancer	Article	1730-1734	113	2015	10.1038/bjc.2015.401	26633560	52	C
Sensitivity to Entrectinib Associated with a Novel LMNA-NTRK1 Gene Fusion in Metastatic Colorectal Cancer	Article	NOT_FOUND	108	2016	10.1093/jnci/djv306	26563355	105	C
NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types	Review	NOT_FOUND	1	2016	10.1136/esmoopen-2015-000023	NOT_FOUND	300	C
Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial	Article	738-746	17	2016	10.1016/S1470-2045(16)00150-9	27108243	522	L
Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis	Review	e153-e163	16	2017	10.1016/j.clcc.2017.01.004	28216246	74	L
Dynamic molecular analysis and clinical correlates of tumor evolution within a phase II trial of panitumumab-based therapy in metastatic colorectal cancer	Article	119-126	29	2018	10.1093/annonc/mdx504	28945848	43	F
Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer	Review	1108-1119	29	2018	10.1093/annonc/mdy100	29659677	94	F



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	Article	1395-1402	24	2019	10.1634/theoncologist.2018-0785	30952821	35	C
Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer	Review	VIII5-VIII15	30	2019	10.1093/annonc/mdz383	31738427	71	C



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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
FRRB (Fondazione Regionale Ricerca Biomedica)	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2019-2022	LANG-CRC (Project CP2_12/2018). A regional oncology network addressing the emerging problem of colorectal cancer in young individuals using an integrative omics approach to decipher mechanisms of cancer immunoediting as candidate targets of new therapies	Coordinator	562.500,00	https://www.frrb.it/it/progetti-finanziati-clang-crc
AIRC	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2018-2025	AIRC 5 x Mille - Metastatic disease: The key unmet need in oncology (Project ID 21091, 2018-2024). Insights into the evolving heterogeneity of metastatic colorectal cancer: From mechanisms to therapies.	Collaborator	2.668.902,00	https://programmi5perimille.airc.it/
Ministero della salute	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2018-2021	Performance evaluation and value assessment for cardiovascular and oncological care path in a regional network context: challenges and opportunities (NET-2016-02363853).	Coordinator	0,00	-
AIRC	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2017-2023	Liquid Biopsy and Gene Signature to Guide Non-Operative Management of Rectal Cancer (NO-CUT Trial Eudract 2017-00367160) (Progetto AIRC IG 20685).	Coordinator	698.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/salvatore-siena
AIRC	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2015-2018	Targeting resistances to molecular therapies in metastatic colorectal carcinomas- Special Program Molecular Clinical Oncology 5 x 1000 (Project ID 51000, 2015-2018)	Collaborator	500.000,00	https://programmi5perimille.airc.it/

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
CORDIS Community Research and Development Information Service	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2015-2019	Molecularly guided trials with specific treatment strategies in patients with advanced newly molecular defined subtypes of colorectal cancer (MoTriColor). Horizon 2020 Project ID 635342	Collaborator	265.896,00	https://cordis.europa.eu/project/id/635342/ it
Ministero della salute	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2014-2015	Genomic-based triage for target therapy in colorectal cancer. Programmi di Rete (NET), Bando RF e GR 2011-2012, Codice Progetto NET 02352137	Coordinator	0,00	--
AIRC	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2010-2015	Targeting resistances to molecular therapies in metastatic colorectal carcinomas - Special Program Molecular Clinical Oncology 5 x 1000 (2010-2015)	Coordinator	896.186,26	https://programmi5pe.mille.airc.it/
European Commission CORDIS 7th Framework Programme	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2010-2015	Colon Therapy Research (COLTHERES): Modeling and pre-dicting sensitivity to targeted therapies in colorectal cancer	Coordinator	0,00	https://cordis.europa.eu/project/id/259015/reporting/fr
AIRC	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2007-2008	T-cell therapy for the control of Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma	Coordinator	0,00	--

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.3 Research Collaborators n. 1

Last Name: Di Nicolantonio

First Name: Federica

Title: Responsabile UO2

Nationality: Italiana

Date of birth: 13/02/1974

Official H index (Scopus or Web of Science): 48.0

Scopus Author Id:6603519922

ORCID ID:0000-0001-9618-2010

RESEARCH ID:A-2503-2011

Contact address

Current organisation name: Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'oncologia-IRCCS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: MARCATORI / BERSAGLI MOLECOLARI PER L'ONCOLOGIA DI PRECISIONE

Street: Strada Provinciale 142, Km 3,95

Postcode / Cedex: 10060

Phone:+393473114537

Town: Candiolo



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University College London, UK	PhD	Molecular Oncology, Cancer Pharmacology	1999	2004
University of Torino, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicinal Chemistry, Pharmacy, Pharmacology, Pathology, Pharmaceutical technology, Biochemistry	1994	1999

Personal Statement:

Prof. Di Nicolantonio will coordinate and be responsible for the activities carried out by UO2. In particular, the team UO2 will perform the translational analyses detailed in Specific Aims 2 and 3.

Positions and honors



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Torino	Department of Oncology	Candiolo Cancer Institute-FPO, IRCCS	Associate Professor	2019	2022
Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS	Laboratory of Cancer Epigenetics	Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS	Group Leader	2013	2022
University of Torino	Department of Oncology	Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS	Senior Lecturer (RTDB)	2016	2018
University of Torino	Department of Oncology	Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS	Junior Lecturer (RTDA)	2012	2016
IFOM Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare	Genomics of Cancer and Targeted Therapies	Milan and Candiolo, Italy	FIRC Fellow	2010	2011
Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS	Laboratory of Molecular Oncology	Candiolo, Turin, Italy	Post-doctoral Research Fellow	2005	2009
University of Portsmouth, UK	Translational Oncology Research Center	Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK	Research Associate	2004	2004
University College London	Department of Pathology (Group Leader Prof. Ian A Cree)	Institute of Ophthalmology, London, UK	PhD Student	2000	2003

Other awards and honors

27 December 2019 - Officer award - Order of Merit of the Italian Republic
27 July 2019 - Gold Metal, Benigno e Filomena Suffoletta award, 26th edition, Roccaraso, AQ, Italy
2 March 2019 Regional Prize Arcolaio d'Argento 2019, Pescara, Italy
2018 - Clarivate Analytics Highly Cited researcher for multidisciplinary research
2011 - Award, Andrea and Libi Lorini Foundation, Milan for the article "Di Nicolantonio F et al., J Clin Oncol. 2008 Dec 10; 26:5705-12

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC 5x1000	Istituto di Candiolo - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia (FPO) - IRCCS	2018 - 2025	Insights into the evolving heterogeneity of metastatic colorectal cancer: from mechanisms to therapies	Collaborator	225.475,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/federica-di-nicolantonio
AIRC Investigator Grant n.21407	Candiolo Cancer Institute - FPO; IRCCS	2019-2023	Methylation based liquid biopsy to predict molecular residual disease and risk of recurrence in colon cancer patients	Coordinator	171.950,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/federica-di-nicolantonio
EU-TRANSCAN	Candiolo Cancer Institute - FPO; IRCCS	2018-2022	Early detection of relapses in stage III colon cancer patients by longitudinally following a personalized molecular signature from a blood test: THRuST	Coordinator	200.000,00	https://www.transcanfp7.eu/index.php/abstract/thrust.html

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.4 Research Collaborators n. 2

Last Name: TROIANI

First Name: TERESA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Responsabile UO3

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 07/03/1975

Place of Birth: napoli

Official H index (Scopus or Web of Science): 41.0

Scopus Author Id:6507731678

ORCID ID:0000-0002-0646-4901

RESEARCH ID:AIB-8249-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: U.O.C. di Oncologia Medica ed Ematologia

Street: via sergio pansini 5

Postcode / Cedex: 80131

Town: napoli

Phone:00393471748114


Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Campania "Luigi Vanvitelli"	PhD	Medical Oncology and Surgery and Immunology, XX cycle	2004	2008
University of Naples "Federico II"	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2000	2004
University of Naples "Federico II"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1994	2000

Personal Statement:

Prof. Troiani will coordinate the research activities carried out by UO3, performing translational and predictive biomarker analyses as detailed in Specific Aims 2 and 3. She will also contribute to enrollment into the ALFEO trial (Aim 1).

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-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Department of Precision Medicine Division of Medical Oncology	Napoli, Italy	Associate Professor of Medical Oncology and MD Oncologist	2018	2022
University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Department of Precision Medicine Division of Medical Oncology	Napoli, Italy	Senior Lecturer (RTDB) and MD Oncologist	2015	2018
University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Department of Precision Medicine Division of Medical Oncology	Napoli, Italy	Junior Lecturer (RTDA) and MD Oncologist	2013	2015
University of Colorado Cancer Center	Laboratory of Colorectal Cancer/Developmental Therapeutics & Translational Research (Supervisor: S.G. Eckhardt)	Aurora, Colorado	Research Fellow	2004	2006
University of Colorado Cancer Center	Laboratory of Colorectal Cancer/Developmental Therapeutics & Translational Research (Supervisor: S.G. Eckhardt)	Aurora, Colorado	Guest Researcher	2003	2003

Other awards and honors



July 2010 - awarded by ESMO society for ESMO Translational Research Fellowship

November 2019 - Anna Maria Lo Sapio, Fondazione Palasciano For research in medical oncology.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	University of Campania	2013	New molecules involved in resistance to EGFR and MEK inhibitors: the role of Ephrin receptors (Eph). codice di riferimento 14800	Collaborator	330.000,00	IG 2013
Progetto dell'Unione Europea Horizon 2020	University of Campania	2015-2020	Motricolor, Codice di riferimento 635342	Collaborator	146.375,00	https://cordis.europa.eu/project/id/635342/it
Progetto Regione Campania	University of Campania	2018	Identification, characterization and mining of colorectal tumorigenesis: cause, prevention & cure (icure)	Collaborator	3.330.000,00	https://www.biotechnet.it/?s=icure
Progetto Ateneo Valere	University of Campania	2019	Genome tailored treatment for cure of metastatic gastric and colorectal cancer	Collaborator	450.000,00	https://www.unicamp.it/index.php/ricerca/bandi-di-ateneo-programma-valere/programma-valere-2019

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	University of Campania	2016	Overcoming acquired resistance to anti-EGFR therapies for personalized medicine of metastatic colorectal cancer	Collaborator	330.000,00	https://www.airc.it/
Progetto PRIN 2010-2011	University of Campania	2010-2011	Ottimizzazione dei trattamenti personalizzati con le terapie con farmaci a bersaglio molecolare nel cancro del colon retto	Collaborator	932.156,00	http://attiministeriali.miur.it/media/204112/graduatorie_finali_area6.pdf

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Bardelli	Last name at birth: Bardelli
First Name: Alberto	Gender: M
Title: Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 29/11/1967	Place of Birth: Torino
Official H index (Scopus or Web of Science): 91.0	
Scopus Author Id: 7006937523	ORCID ID: 0000-0003-1647-5070 RESEARCH ID: J-9721-2018
Contact address	

Current organisation name: Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'oncologia-IRCCS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: MARCATORI / BERSAGLI MOLECOLARI PER L'ONCOLOGIA DI PRECISIONE

Street: Str Prov 142 Km 3.95

Postcode / Cedex: 10060

Phone: +393355468334



Town: Torino

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Torino, Turin, Italy	Specialization / Specializzazione	Clinical Pathology	1997	1999
University College London, LONDON, United Kingdom	PhD	Biochemistry and Molecular Biology	1992	1996
University of Torino, Turin, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biological Science	1986	1991

Personal Statement:
Prof. Bardelli will collaborate to translational analyses performed by UO2 as detailed in Specific Aims 2 and 3.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Torino	Department of Oncology	Turin, Italy	Full Professor	2016	2022
IRCCS Candiolo	Molecular Oncology Laboratory	Candiolo, Turin, Italy	Director	2004	2022
European Association for Cancer Research	EACR Board	England	President	2018	2020
IRCCS Candiolo / University of Torino	Molecular Oncology Laboratory	Candiolo, Turin, Italy	Postdoctoral fellow	1996	1999
The Johns Hopkins University, Baltimore	Prof. Bert Vogelstein Laboratory	Baltimore, Maryland, USA	Postdoctoral fellow	1999	2004

Other awards and honors

2022 TEFAF Honourable Chair, University of Maastricht
2021 ERC Advanced Grant
2020 Guido Venosta Award, FIRC AIRC, Presidenza della Repubblica Italiana
2019 Member of the Johns Hopkins Society of Scholars
2018-2020 Highly Cited Researcher, Web of Science
2017 ESMO Translational Research Award
2015 Fellow of the European Academy of Cancer Sciences
2014 Thomson Reuters Highly Cited Researcher, Beautiful Minds List
2004 The Alfred Blalock Research Award, Johns Hopkins Medical School, USA

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Commission Grant agreement ID: 259015	University of Torino, Department of Oncology	2011-2014	Modelling and predicting sensitivity to targeted therapies in colorectal cancers - COLTHERES	Coordinator	5.999.300,00	https://cordis.europa.eu/project/id/259015
MUR - Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca	University of Torino - Department of Oncology	2018-2023	BiLiGeCT-Biopsie liquide per la Gestione Clinica dei Tumori - Piano Nazionale della Ricerca (PON) - Progetto PON ARS01_00492	Collaborator	407.143,00	https://www.cogentech.it/BiLiGeCT.php
European Union's Horizon 2020 Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement No. 101007937	Fondazione del Piemonte per l'Oncologia - Istituto di Candiolo - IRCCS	2021 - 2026	PERSIST-SEQ - Building a reproducible single-cell experimental workflow to capture tumour drug persistence	Collaborator	375.000,00	https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/persist-seq
ERC (European Research Council) Advanced Grant	University of Turin, Department of Oncology	2021-2026	Targeting DNA repair pathways, sparking anti cancer immunity (TARGET).	Coordinator	2.489.232,00	https://cordis.europa.eu/project/id/101020342



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-2022-12376593

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Istituto di Candiolo - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia (FPO) - I.R.C.C.S.	2018 - 2023	ACRCelerate: Colorectal Cancer Stratified Medicine Network	Collaborator	119.036,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/alberto-bardelli
AIRC	Università degli Studi di Torino	2018 - 2023	Inactivation of DNA repair to improve cancer immune surveillance	Coordinator	450.300,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/alberto-bardelli
AIRC	Istituto di Candiolo - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia (FPO) - I.R.C.C.S.	2018 - 2025	Insights into the evolving heterogeneity of metastatic colorectal cancer: from mechanisms to therapies	Coordinator	437.240,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/alberto-bardelli

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: AMATU First Name: ALESSIO	Last name at birth: Gender: M
Title: Collaborator Nationality: Italiana Date of birth: 01/07/1980	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Ragusa
Official H index (Scopus or Web of Science): 26.0 Scopus Author Id: 18436011800 ORCID ID: 0000-0001-5396-3378 RESEARCH ID: AAB-3878-2019	
Contact address	

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine	
Street: piazza Ospedale Maggiore 3	
Postcode / Cedex: 20163	Town: Milano
Phone: +393207129205	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Univeristy of Pavia, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2006	2009
University of Pavia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1999	2005

Personal Statement:



Dr. Amatu will collaborate with UO1, performing patients selection, clinical care and analysis of clinical and translational data of the ALFEO trial.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Division of Oncology, Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine	Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano	Dirigente Medico di I Livello	2011	2022



Other awards and honors

2018-2019: MASTER IN "BIOSTATISTICA PER LA RICERCA CLINICA E LA PUBBLICAZIONE SCIENTIFICA, Università di Padova

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

18/06/2011-24/06/2011: Flims, Switzerland, 13TH ECCO-AACR-EORTC-ESMO - "METHODS IN CLINICAL CANCER RESERCH" ECCO - the European CanCer Organisation

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2018-2025	AIRC 5 x Mille - Metastatic disease: The key unmet need in oncology (Project ID 21091, 2018-2024). Insights into the evolving heterogeneity of metastatic colorectal cancer: From mechanisms to therapies.	Collaborator	2.668.902,00	www.airc.it
AIRC	Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2017-2023	Liquid Biopsy and Gene Signature to Guide Non-Operative Management of Rectal Cancer (NO-CUT Trial Eudract 2017-00367160) (Progetto AIRC IG 20685).	Collaborator	698.000,00	www.airc.it
MUR	Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2018	GENEPI: GENETIC AND EPIGENETIC BASED LIQUID BIOPSY FOR POST-SURGICAL MOLECULAR STAGING OF COLON CANCER. Bando di Ricerca Finalizzata	Collaborator	70.000,00	ricerca.cbim.it

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: TOSI

First Name: FEDERICA MARIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 07/12/1987

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 13.0

Scopus Author Id:57162867800

ORCID ID:0000-0001-6146-7411

RESEARCH ID:AHH-3727-2022

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine

Street: Piazza Ospedale Maggiore 3

Postcode / Cedex: 20162

Town: Milano

Phone:+393387919994

Phone 2:



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Milano, La Statale Milano, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2013	2018
Università degli Studi di Milano, La Statale Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2006	2012

Personal Statement:

As a medical oncologist dr. Federica Tosi will be in charge of clinical trial conduction, selection, screening and recruitment of patients. She will evaluate, during the trial, the safety of the combination of HD VitC+immune checkpoint therapy with Ipilimumab and Nivolumab.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy	Niguarda Cancer Center Department of Hematology, Oncology and Molecular Medicine	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy	Medical oncologist	2020	2022
Università degli Studi di Milano, La Statale Milano, Italy	Department of Oncology and Hemato-Oncology	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy	Junior Lecturer (RTDA) and Medical Oncologist	2019	2020

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea



Other awards and honors

Magna cum laude for the MD graduation thesis.

Magna cum laude for the MD graduation thesis for specialization in oncology

EORTC-ESMO-ECCO-AACR Workshop on Methods in Clinical Cancer Research (MCCR), June 2017, Zeist, Netherlands.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2017-2023	Liquid Biopsy and Gene Signature to Guide Non-Operative Management of Rectal Cancer (NO-CUT Trial Eudract 2017-00367160) (Progetto AIRC IG 20685).	Collaborator	698.000,00	www.airc.it
CORDIS Community Research and Development Information Service	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	2015-2019	Molecularly guided trials with specific treatment strategies in patients with advanced newly molecular defined subtypes of colorectal cancer (MoTriColor). Horizon 2020 Project ID 635342	Collaborator	265.896,00	https://cordis.europa.eu/project/id/635342/it

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: VITIELLO
First Name: PIETRO PAOLO

Last name at birth:
Gender: M

Title: Collaborator
Nationality: italiana
Date of birth: 16/07/1989

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: SALERNO

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

Scopus Author Id:56898809700

ORCID ID:0000-0002-4060-7662

RESEARCH ID:AAB-9680-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'oncologia-IRCCS

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: MARCATORI / BERSAGLI MOLECOLARI PER L'ONCOLOGIA DI PRECISIONE

Street: SP142 Km 3.95 10060 Candiolo (TO), Italy

Postcode / Cedex: 10060

Town: Candiolo

Phone:+393899733337

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Campania Luigi Vanvitelli	Specialization / Specializzazione	Clinical Oncology, Molecular Oncology	2015	2020
Harvard University Beth Israel Deaconess Medical Center	PhD	Molecular Oncology, molecular genetics	2014	2014
University of Campania Luigi Vanvitelli	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Clinical and experimental medicine	2008	2014



Personal Statement:

Dr. Vitiello will perform translational analyses within UO2 as detailed in Specific Aims 2 and 3.

Positions and honors



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Torino	Department of Oncology	Candiolo Cancer Institute-FPO, IRCCS	PhD Student	2020	2024
University of Campania Luigi Vanvitelli	Department of Precision Medicine	A.O.U. Policlinico Vanvitelli - Napoli	Medical Oncology Resident	2015	2020

Other awards and honors

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2017, 2018, 2019: ESMO Merit Award for quality of research presented at annual congress.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MUR	University of Turin	2021	Scuola di Dottorato - Dottorato in Medicina Molecolare	Collaborator	70.000,00	https://dott-mm.campusnet.unito.it/do/studenti.pl/Search?search=%7bciclo%7d%20%3d%7e%20%2f%5e36%24%2fm&format=&sort=&si=&title=36%c2%b0%20ciclo%20%2836%29

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

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

Last Name: Martini
First Name: Giulia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 14/09/1986

Place of Birth: Sulmona

Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0

Scopus Author Id: 15725679500

ORCID ID: 0000-0003-4093-2681

RESEARCH ID: AIB-8246-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: U.O.C. di Oncologia Medica ed Ematologia

Street: Via Sergio Pansini 5

Postcode / Cedex: 80131

Town: Napoli

Phone: +393388194511



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi della Campania, "Luigi Vanvitelli" Department of Precision Medicine	PhD	Translational Medicine, XXXIII ciclo	2017	2021
Università degli Studi della Campania, Luigi Vanvitelli	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2012	2017
Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2005	2011

Personal Statement:

Collaborator for the clinical and preclinical tasks of UO3

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	U.O.C di Oncologia Medica ed Ematologia	Napoli, Italy	Medical Oncologist	2020	2022
Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	Department of Precision Medicine	Napoli, Italy	Junior Lecturer (RTD-A)	2020	2022
Vall D'Hebron Institute of Oncology (VHIO)	Department "Gastrointestinal and neuroendocrine Tumors Group" Prof. Josep Tabernero, Tutor Dott. Guillem Argiles	Barcelona, Spain	ESMO Translational Research Fellowship	2017	2019

Other awards and honors

ESMO fellowship 2017-2019 Project: An integrative bedside to bench approach for discovery and validation of new biomarkers of resistance in metastatic Colorectal Cancer (mCRC) by liquid biopsy and development of preclinical cancer models

ESMO Translational Research Fellowship Award (2017)

Best abstract, 23° CONGRESSO NAZIONALE GOIM (2021)

EORTC-ESMO-ECCO-AACR Workshop on Methods in Clinical Cancer Research (MCCR), 15-21 giugno 2019, Zeist, Netherlands.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	2021	DDR inhibitors sustain activation of innate immunity pathways and overcome immunotherapy resistance in SCLC. My First Grant AIRC 2021 ID n.26237.	Collaborator	99.000,00	www.airc.it
Marató TV3 Barcelona	Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	2018	Implementació de la biòpsia líquida més enllà de les aplicacions actuals: estudi prospectiu del valor pronòstic i predictiu de l'ADN tumoral circulant en càncer colorectal metastàtic	Collaborator	284.681,25	https://www.ccma.cat/tv3/marato/projectes-financats/2018/1630/
Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)	Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	2017	Moving liquid biopsy beyond current applications: study of prognostic and predictive values of circulating tumour DNA in metastatic colorectal cancer	Collaborator	276.732,30	https://www.contraelcancer.es/es/investigacion/proyectos-aecc/proyectos-aecc
AIRC	Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	2016	Overcoming acquired resistance to anti-EGFR therapies for personalized medicine of metastatic colorectal cancer codice di riferimento 18972	Collaborator	0,00	www.airc.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU



Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	2016	The role of AXL receptor in colorectal cancer: a new emerging target codice di riferimento 17778	Collaborator	0,00	www.airc.it
AIRC	Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	2013	New molecules involved in resistance to EGFR and MEK inhibitors: the role of Ephrin receptors (Eph) codice di riferimento 14800	Collaborator	0,00	www.airc.it

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

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

Last Name: NAPOLITANO First Name: STEFANIA	Last name at birth: Gender: F
Title: Collaborator Nationality: Italiana Date of birth: 19/04/1986	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0	
Scopus Author Id: 55970126700 ORCID ID: 0000-0003-3504-8349 RESEARCH ID: AIB-9708-2022	
Contact address	

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: U.O.C. di Oncologia Medica ed Ematologia

Street: Via Sergio Pansini 5

Postcode / Cedex: 80121 **Town:** Napoli



Phone:+393287269612 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi della Campania, "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy	PhD	Translazionale Medicine, XXXIII ciclo	2017	2021
Università degli studi della Campania, "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2012	2017
Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	2005	2011

Personal Statement:

Collaborator for the clinical and preclinical tasks of UO3

Positions and honors



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi della Campania, "Luigi Vanvitelli"	Azienda Ospedaliera Universitaria UOC Oncologia Medica ed Ematologia	Napoli, Italy	Medical Oncologist	2020	2022
Università degli Studi della Campania, "Luigi Vanvitelli"	Department of Oncology	Napoli, Italy	Junior Lecturer (RTD-A)	2020	2022
MD Anderson Cancer Center, Università del Texas	Department of Gastrointestinal Medical Oncology (Prof. S. Kopetz)	Houston, Texas	Postdoctoral fellowship	2018	2020

Other awards and honors



Best contributor, poster session: 2Restrospective observational multicenter study on skin toxicity induced by immuno therapies, XXVII CONGRESSO NAZIONALE IMI, 6-8 Novembre, Torino, Italy (2021)

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Università degli Studi della Campania, "Luigi Vanvitelli"	2016	Overcoming acquired resistance to anti-EGFR therapies for personalized medicine of metastatic colorectal cancer codice di riferimento 18972	Collaborator	105.000,00	www.airc.it
AIRC	Università degli Studi della Campania, "Luigi Vanvitelli"	2013	New molecules involved in resistance to EGFR and MEK inhibitors: the role of Ephrin receptors (Eph) codice di riferimento 14800	Collaborator	110.000,00	www.airc.it



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

2.17 Expertise Research Collaborators



Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
VITIELLO PIETRO PAOLO	Vulnerability to low-dose combination of irinotecan and niraparib in ATM-mutated colorectal cancer	Article	NOT_FO UND	40	2021	10.1186/s13046-020-01811-8	33407715	4	F
VITIELLO PIETRO PAOLO	Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial	Article	NOT_FO UND	NOT_FO UND	2021	10.1001/jamaoncol.2021.2915	34382998	14	O
TOSI FEDERICA MARIA	Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer	Article	256-262.e2	19	2020	10.1016/j.clcc.2020.06.009	32919890	16	F
Di Nicolantonio Federica	High-dose Vitamin C enhances cancer immunotherapy	Article	NOT_FO UND	12	2020	10.1126/scitranslmed.aay8707	32102933	48	C
VITIELLO PIETRO PAOLO	Receptor tyrosine kinase-dependent PI3K activation is an escape mechanism to vertical suppression of the EGFR/RAS/MAPK pathway in KRAS-mutated human colorectal cancer cell lines	Article	NOT_FO UND	38	2019	10.1186/s13046-019-1035-0	30691487	36	F
VITIELLO PIETRO PAOLO	Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy	Review	22-32	76	2019	10.1016/j.ctrv.2019.04.003	31079031	124	O
VITIELLO PIETRO PAOLO	Clinical practice use of liquid biopsy to identify RAS/BRAF mutations in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A single institution experience	Article	NOT_FO UND	11	2019	10.3390/cancers11101504	NOT_FOUND	16	F
TOSI FEDERICA MARIA	HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	Article	1395-1402	24	2019	10.1634/theoncologist.2018-0785	30952821	35	O
TOSI FEDERICA MARIA	Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies	Review	41-53	73	2019	10.1016/j.ctrv.2018.12.006	30616224	46	O
TOSI FEDERICA MARIA	Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer	Review	VIII5-VIII15	30	2019	10.1093/annonc/mdz383	31738427	70	O

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
TROIANI TERESA	ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research	Review	1417-1427	30	2019	10.1093/annonc/mdz204	31268127	154	O
Di Nicolantonio Federica	Discovery of methylated circulating DNA biomarkers for comprehensive non-invasive monitoring of treatment response in metastatic colorectal cancer	Article	1995-2005	67	2018	10.1136/gutjnl-2016-313372	28982739	124	L
AMATU ALESSIO	ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer	Article	NOT_FO UND	109	2017	10.1093/jnci/djx089	29370427	125	O
AMATU ALESSIO	Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1)	Article	400-409	7	2017	10.1158/2159-8290.CD-16-1237	28183697	477	O
Bardelli Alberto	Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth	Article	116-120	552	2017	10.1038/nature24673	29186113	280	L
TOSI FEDERICA MARIA	Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis	Review	e153-e163	16	2017	10.1016/j.clcc.2017.01.004	28216246	74	F
Siena Salvatore	Integrating liquid biopsies into the management of cancer	Article	531-548	14	2017	10.1038/nrclinonc.2017.14	28252003	933	O
Bardelli Alberto	Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition	Article	262-269	22	2016	10.1038/nm.4040	26828195	493	O
Bardelli Alberto	ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer	Article	1386-1422	27	2016	10.1093/annonc/mdw235	27380959	1731	O
TROIANI TERESA	Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial	Article	738-746	17	2016	10.1016/S1470-2045(16)00150-9	27108243	520	O
TROIANI TERESA	Heterogeneity of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial	Article	1710-1714	26	2015	10.1093/annonc/mdv176	25851630	97	O

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
AMATU ALESSIO	Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients	Letter with Data	795-801	21	2015	10.1038/nm.3870	26030179	554	O
AMATU ALESSIO	Blockade of EGFR and MEK intercepts heterogeneous mechanisms of acquired resistance to Anti-EGFR therapies in colorectal cancer	Article	NOT_FO UND	6	2014	10.1126/scitranslmed.3007947	24553387	209	O
Siena Salvatore	Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial	Article	319-328	384	2014	10.1016/S0140-6736(14)60421-9	24768112	1196	O
Bardelli Alberto	Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies	Article	NOT_FO UND	6	2014	10.1126/scitranslmed.3007094	24553385	2648	O
TROIANI TERESA	Primary and acquired resistance of colorectal cancer cells to anti-EGFR antibodies converge on MEK/ERK pathway activation and can be overcome by combined MEK/EGFR inhibition	Article	3775-3786	20	2014	10.1158/1078-0432.CCR-13-2181	24812410	82	F
Di Nicolantonio Federica	Reversible and adaptive resistance to BRAF(V600E) inhibition in melanoma	Article	118-122	508	2014	10.1038/nature13121	24670642	528	O
AMATU ALESSIO	Promoter CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme MGMT predicts clinical response to dacarbazine in a phase II study for metastatic colorectal cancer	Article	2265-2272	19	2013	10.1158/1078-0432.CCR-12-3518	23422094	83	F
TROIANI TERESA	Increased TGF- β as a mechanism of acquired resistance to the anti-EGFR inhibitor cetuximab through EGFR-MET interaction and activation of MET signaling in colon cancer cells	Article	6751-6765	19	2013	10.1158/1078-0432.CCR-13-0423	24122793	107	F
Siena Salvatore	Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer	Article	1023-1034	369	2013	10.1056/NEJMoa1305275	NOT_FOUND	1606	O
Siena Salvatore	Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer	Article	658-673	3	2013	10.1158/2159-8290.CD-12-0558	23729478	468	L
Di Nicolantonio Federica	KRAS gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy	Article	1259-1265	133	2013	10.1002/ijc.28106	23404247	137	L

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea	



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Siena Salvatore	Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	Article	303-312	381	2013	10.1016/S0140-6736(12)61900-X	23177514	1783	O
Bardelli Alberto	Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer	Article	532-536	486	2012	10.1038/nature11156	22722830	1298	L
Di Nicolantonio Federica	Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR	Article	100-104	483	2012	10.1038/nature10868	22281684	1381	O

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

** Autocertificated

3 - Ethics

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

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

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

☒

4 - Call-specific questions

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	<input checked="" type="checkbox"/>
The Ministry of Health occasionally could contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	<input checked="" type="checkbox"/>
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description



Colon cancer (CC) is a deadly disease, and in 85% of cases presents with an immunologically cold proficient Mismatch Repair (pMMR/MSS) status, that is resistant to anticancer therapy with immune checkpoint inhibition (ICI). We previously showed that high dose vitamin C (HDVitC) can facilitate macrophage and CD8+ T cell infiltration in CC murine models and enhance efficacy of ICI. The objective of this research project is to assess through a pilot clinical trial paralleled by translational studies whether a combination of HDVitC can enhance the activity of ipilimumab and nivolumab in patients affected by pMMR/MSS CC. This would have a major impact by paving the way for extending this treatment to the vast majority of CCs. By conducting a pilot clinical trial as a window-of-opportunity in the neoadjuvant setting, we expect to maximize benefit in terms of curative rate and to properly dissect the molecular pharmacodynamics of HDVitC on both tumor and immune cell compartments.

Background / State of the art

Colon cancer (CC) is the third most common cancer and the second highest cause of cancer death worldwide. Most patients can be treated with upfront curative surgical resection; however, relapse often occurs, and the disease becomes deadly. Research of novel therapies is of paramount importance, not only in metastatic patients but also in those with surgically resectable disease at high risk of relapse. CC are classified into two molecularly distinct subgroups: mismatch repair deficient (dMMR) and proficient (pMMR), accounting for 15 and 85% of cases, respectively. Immune therapy with checkpoint inhibitors (ICIs) has remarkable clinical activity in metastatic dMMR patients but it is ineffective in pMMR CCs. Recently, a neoadjuvant approach in stage I-III resectable patients has been proposed, showing that it does not jeopardize timing or quality of surgery while potentially enhancing relapse-free outcomes. In one study, neoadjuvant anti-PD1+anti-CTLA4 CPIs showed major pathological responses in up to 21% patients with resectable pMMR tumors (Chalabi, Nat Med 2020). We showed that high dose vitamin C (HDVitC) triggers tumor infiltration and activation of CD8+ T cells in mouse tumors, enhancing also efficacy of CPIs in pMMR CC preclinical models (Magri, Sci Transl Med 2020). Based on these premises, we aim at evaluating an enhanced ICI approach with the association of HDVitC to the combination of anti-PD1 nivolumab + anti-CTLA4 ipilimumab for neoadjuvant treatment of pMMR CC.

Description and distribution of activities of each operating unit

-UO1 will be in charge of the ALFEO clinical trial coordination and conduct, including recruitment, enrollment, safety evaluation of the combination of nivolumab + ipilimumab + HDVitC, MMR status and PD-L1 assessment, and efficacy analysis by scoring pathological tumor regression. Also, UO1 will perform pharmacokinetic analyses in blood samples and pharmacodynamic on tumor specimens including evaluation of T cell infiltrates in both pretreatment biopsies and resection

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

samples. Additionally, UO1 will contribute to translational analyses by evaluating dynamics of circulating tumor DNA and tumor mutational burden in blood samples.

-UO2 will be mainly responsible for conducting translational studies on clinical samples collected from the ALFEO trial. Analyses will be mainly performed on tissue specimens collected at baseline as well at tumor resection after patient exposure to HDVitC+ICI. The aim of these analyses will be to investigate and dissect complex and concomitant molecular/cellular mechanisms of action of HDVitC combined with ICI in human samples based on the hypotheses previously generated in mouse cancer models. UO2 will mainly focus on the impact of HDVitC on the neoplastic component of the tumor mass. UO2 will analyze formalin fixed paraffin embedded specimens to test the impact of HDVitC on the following features: i) markers for immunogenic cell death induction (calreticulin, HMGB1, Annexin A1); ii) markers for oxidative stress induction (8-oxoguanine); iii) markers of tumor DNA damage (gamma-H2AX); iv) markers of tumor DNA methylation status (5-methylcytosine, 5-hydroxymethyl cytosine) and gene expression changes in tumor cells and lymphocytes (whenever possible). UO2 will also collaborate with UO3 for the establishment of patient derived organoids and the ex-vivo testing of HDVitC combined with ICI. UO2 will collaborate with UO1 for the analyses of plasma cell free DNA as well as TCR seq.

-UO3 will contribute to selection and enrollment of patients in the ALFEO clinical trial and will perform also experiments to identify complex biomarkers to predict response to the association of HDVitC and the combination of ipi/nivo: i) evaluation of mRNA expression levels of a panel of pro- and anti-inflammatory cytokines including baseline IFN-gamma and IL 10 expression in PBMCs and their dynamic changes as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in combination with HDVitC; ii) tumor tissue molecular burden from exome sequencing as a baseline predictive biomarker of efficacy to ICIs; iii) TCR sequencing will be performed on pre, during and post-treatment PBMCs to assess clonality and changes in correlation with clinical response. UO3 will collaborate with UO2 and will lead the efforts to establish tumor organoids from selected patients enrolled in the study. Co-cultures of tumor organoids and autologous lymphocytes will be employed to evaluate immune cells recognition and killing capabilities. Single-cell RNAseq analyses of selected organoid-immune cell cocultures will be applied to characterize the subpopulations of immune cells related to therapeutic response.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Aim 1 is to assess whether the association of HDVitC with the combination of ipilimumab+nivolumab (ipi/nivo) would restore efficacy in CC patients with MSS tumors that are usually resistant to CPI.



To this aim, we designed the ALFEO pilot phase II study, (Figure 1, Preliminary Data) to be performed in the neoadjuvant setting, since: i) previous data indicated signals of activity of CPIs without jeopardizing outcomes in a window-of-opportunity fashion before surgery on the primary T/resection of oligometastatic disease; ii) this setting allows a rapid proof of biological activity through the surrogate endpoint of pathological response, allowing both timely retrieval of samples for corroborating mechanistic correlates and easier tuning of patients accrual according to futility and utility boundaries.

ALFEO is an open-label pilot trial, designed in the neoadjuvant setting for stage II-III CC patients candidate to upfront surgery or for stage IV oligometastatic liver-limited disease candidate to upfront surgery on both primary and metastatic tumor sites.

The treatment plan is reported in Figure 1.

Primary objective is to assess the activity of ipi/nivo+HDVitC; secondary objective is safety of this treatment regimen; exploratory objectives will be correlation between efficacy of treatment and pharmacodynamic parameters including tumor microenvironment changes.

Primary endpoint is pathological response rate (pRR) as a surrogate endpoint for ipi/nivo activity; this will be assessed for each patient after surgery at the moment of histopathological examination of resection specimens. Regression of resected

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

tumors will be estimated by the percentage of residual viable tumor of the macroscopically identifiable tumor bed, and classified using the Mandard tumor regression grading system. Major pathological response (MPR) is defined as less=10% of residual viable tumor, corresponding to Mandard tumor regression grade 1 (CR) or 2 (near-CR). The pRR is defined as the percentage of MPR in the colon tumor over the total patient treated.

Secondary endpoint will be evaluation of adverse events.

Exploratory endpoints will include: correlation between pRR and tumor microenvironment changes in terms of evaluation of T cell infiltrates and immune cells recognition and killing capabilities (performed by UO3), impact of HDVitC on tumor cells (performed by UO2), concordance liver/tumor pRR. Translational analyses will investigate baseline predictive biomarkers.

Main inclusion criteria include: histologically confirmed diagnosis of MSS/pMMR CC; stage II-III CC patients candidate to upfront surgery as per standard of care or stage IV oligometastatic liver-limited CC patients, as well candidate to upfront surgery on both primary and metastatic tumor sites after multidisciplinary evaluation according to ESMO guidelines for low-risk colorectal liver metastases; patients eligible for radical surgical resection of the primary CC and liver metastasis in case of oligometastatic stage IV disease; age over 18 years; ECOG performance status 0-1; normal organ functions. Main exclusion criteria are known CC MSI or dMMR status, known or suspected autoimmune disease and contraindications to undergo radical surgical resection of the primary CC and/or metastatic liver lesions.

For statistical methods, we assume from data published in similar settings that in MSI CC the 99% credibility interval for pRR is 68.3-99.5%, while in MSS CCs is 4.9-56.1%. The combination of ipi/nivo with HDVitC is expected to improve the pRR in the MSS population to a clinically meaningful 75.0% (H1). Based on the NICHE study data (Chalabi, Nat Med 2020), the pRR for ipi/nivo alone in MSS CC is 0.25, which is our null hypothesis (H0). The Bayesian hypothesis test-based design will be used for decision making and the trial designed as a sequence of N-1 single patient trials with efficacy monitoring of the binomial outcome (pRR) adopting utility/futility stopping rules.



Specific aim 2

Aim 2 is focused on investigating and dissecting the network and sequence of molecular and cellular events triggered by HDVitC in combination with ipi/nivo. The impact on the immune system as well as on the tumor compartment will be investigated according to the workplan detailed below.

To evaluate immunosenescent and exhaustion markers on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and cytokine profile changes we plan to collect blood samples at different timepoint; before the first dose of combination treatment (HDVitC + ipi/nivo) (D1), before day 15 (nivolumab + HDVitC), before tumor assessment for surgery (D28) and at the end of trial visit (28-56 days after surgery).

PBMCs isolated from each patient will be studied for the immunosenescent and CD8 exhaustion markers by cytofluorometry analysis for the expression of: CD28, CD57, KLRG1, PD1, TIM-3, LAG-3, TIGIT. The expression level of a panel of pro- and anti-inflammatory cytokines will also be assessed in PBMCs at different time points to investigate the changes induced by the treatment.

In order to explore the treatment effects on systemic and tumor immunity, blood samples will be analyzed for the plasmatic concentration of: G-CSF (CSF-3), GM-CSF, IFN alpha, IFN gamma, IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A (CTLA-8), IL-18, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, LIF, M-CSF, MIF, TNF alpha, TNF beta, TSLP, BLC (CXCL13), ENA-78 (CXCL5), Eotaxin (CCL11), Eotaxin-2 (CCL24), Eotaxin-3 (CCL26), Fractalkine (CX3CL1), Gro-alpha (CXCL1), IP-10 (CXCL10), I-TAC (CXCL11), MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), MDC (CCL22), MIG (CXCL9), MIP-1 alpha (CCL3), MIP-1 beta (CCL4), MIP-3 alpha (CCL20), SDF-1 alpha (CXCL12), FGF-2, HGF, MMP-1, NGF beta, SCF, VEGF-A, APRIL, BAFF, CD30, CD40L (CD154), IL-2R (CD25), TNF-RII, TRAIL (CD253), TWEAK.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Due to the neoadjuvant setting of the trial, tissue-based analyses will be performed as exploratory, in order to evaluate immune infiltration, immunogenic cell death (ICD) markers, oxidative stress and DNA damage. To assess the ability of HDVitC to induce oxidative stress and DNA damage, FFPE specimens will be examined by IHC analysis of 8-oxo-guanine and gamma-H2AX, respectively.

In order to evaluate the ability of HDVitC to trigger immunogenic cell death, FFPE specimens will be examined by IHC analysis of specific death markers including calreticulin, ANXA1 and HMGB1. Markers of immunogenic cell death will be studied also in plasma by ELISA analysis to evaluate the plasmatic concentrations of HMGB1 and annexin A1 (ANX A1). In order to evaluate the impact of HDVitC on human tumor methylation status, the global amounts of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethyl cytosine will be assessed by ELISA.

Specific aim 3

Aim 3 is focused on identifying complex biomarkers to predict response to the association of HDVitC and the combination of ipi/nivo used in the ALFEO trial, and on better understanding the correlation between HDVitC treatment and response to immunotherapy by establishing patient specific laboratory models.

All Units will contribute to evaluate predictive biomarkers of response to the combination of HDVitC with ipi/nivo. Tumor mutational burden will be assessed in both tumor tissue samples by whole exome sequencing, as well as in blood samples by the genomic analyses of cell free DNA. Emergence of neoantigens and expansion of TCR clones will be assessed in pre and post treatment samples and pre, during and post-treatment PBMCs using RNA sequencing. Importantly, whenever possible, we will attempt sequencing of TCR sequencing from plasma cell free DNA.

To better identify potential biomarkers of immune response, UO3 and UO2 will establish a rapid and reproducible protocol to generate patients-derived organoids (PDO) from patients enrolled in ALFEO clinical trial. PDOs will be isolated from surgical samples (both primary tumors and metastases) at the time of surgery (D 21-28). All human samples will be collected after obtaining a written informed consent. These models more closely reflect the histologic and phenotypic complexity of human tumors, providing a useful system to assess tumor autonomous function of specific genes. Organoids will be used to explore preclinical anti-tumor efficacy of the combination of ipi/nivo ICIs with HDVitC. Moreover, protein and mRNA expression will be performed on PDOs to identify molecular pathways involved in sensitivity/resistance to treatment, as well as to define potential biomarkers of response/resistance. In addition, to recapitulate in vitro the interaction between cancer cells and T-lymphocytes, we will set co-cultures of PDOs and autologous T-lymphocytes, both peripheral obtained from patients blood samples and tumor infiltrating lymphocytes (TILs) obtained from tumor tissues, with the aim to compare the results and understand if blood samples monitoring in patients can represent a tool to study immune response in the tumor. We will co-culture TILs or peripheral T lymphocytes together with patient-derived cancer cells on two-dimensional plastic substrata and in three-dimensional system with matrigel, in order to replicate local microenvironment signals and to investigate spatial interaction between T lymphocytes and cancer cells.

Finally, single-cell RNAseq analyses on organoids will be carried out to capture the complete molecular portrait of PDO models, to characterize the subpopulations of immune cells related to therapeutic response and to discover new potential biomarkers.



Experimental design aim 1

Aim 1 is focused on the ALFEO phase 2 pilot trial and it has 2 main tasks. The trial will be conducted at UO1 and UO3 according to International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (ICH GCP); the study design is reported in Figure 1.

Task 1. ALFEO Trial conduct

Task 1.1 Selection of patients. Patients will be selected according to the main following inclusion criteria:

1) Stage I-III colon cancer (CC) candidate to upfront surgery as per standard of care or stage IV oligometastatic liver-limited

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

disease, as well candidate to upfront surgery on both primary and metastatic tumor sites, after multidisciplinary evaluation; according to ESMO guidelines in low-risk CLM (easy surgery, and Excellent/Good prognosis based on oncological criteria, such as absence of extrahepatic disease, <5 lesions, no clinical signs of rapid tumor progression); 2) Patients eligible for radical surgical resection of the primary CC and liver metastasis in case of oligometastatic stage IV disease; 3) Age \geq 18 years; 6) Written informed consent to participation to the study; 7) Known CC MSI or dMMR status as per standard of practice; 8) ECOG performance status $<$ 2; 9) Normal organ functions. The main exclusion criteria are the following: 1) Active, known or suspected autoimmune disease. Participants with type I diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment, or conditions not expected to recur in the absence of an external trigger are permitted to enroll; 2) Any contraindications to undergo radical surgical resection of the primary CC and/or metastatic liver lesions; 3) Known G6PD deficit; 4) Obstructing primary CC assessed by endoscopy and/or stricturing disease at imaging.

Task 1.2 Study treatment and follow-up. Patients will be treated in an outpatient setting at UO1 and UO3 with nivolumab (Opdivo) intravenously at the dosage of 3 mg/kg on day 1 and day 15, ipilimumab (Yervoy) intravenously at the dosage of 1 mg/kg on day 1 and Vitamin C intravenously at the dosage of 2 g/kg on day 1 to 3 and on day 15 to 17. Tumor assessment will be performed between day 21 and 28, followed by surgery that should take place within day 28. Assessment of adverse events graded using CTCAE v 5.0 will be performed at each study visit and during the follow-up time.

Task 1.3 Pharmacokinetic (PK) analyses. Vitamin C serum concentrations will be evaluated at UO1 on the first 6 patients enrolled with predose sampling and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 12 and 24 hours. An highly-sensitive, reproducible ultra high-performance liquid chromatography mass spectrometry (UHPLC-MS) assay will be performed.

Task 1.4 Pathological examination and tissue procurement for translational analyses. The efficacy assessment for each patient in the ALFEO trial will be performed after surgery, at the moment of histopathological examination of resection specimens by centralized assessment at UO1 Pathology Division. Slides will be counterstained with Hematoxylin and Bluing Reagent (Ventana Medical Systems), and two experienced gastrointestinal pathologists will examine resected tumors in their entirety, scoring tumor regression as described by Cottrell (58) and Mandard as reported in Specific Aim 1. The percentage of MPR in the subset of patients with liver metastases will be analysed with the same criteria and reported as an exploratory endpoint as liver pRR, along with the concordance rate with tumor pRR. Patients tissue and blood samples will be also collected and stored at UO1 and UO3 during treatment for correlation of clinical outcome with translational endpoints of Aims 2 and 3.



Task 1.5. Statistical analyses. The statistical analysis of the ALFEO Trial will be performed by a Biostatistician at UO1 as detailed in Statistical plan and Statistical Analysis section.

Experimental design aim 2

The aim of this task is to dissect the network and sequence of molecular and cellular events triggered by HDVtC in combination with ipi/nivo on the immune system (task 2.1) as well as on the tumor compartment (task 2.2).

Task 2.1. Molecular pharmacodynamics of the ipi/nivo/HDVtC combination on the immune system.

PBMCs will be isolated by Phycoll density centrifugation and immediately analyzed by flow cytometry or stored under viable conditions in liquid nitrogen. PBMCs will be enumerated, stained and analyzed by flow cytometry for the presence of PD1+CD4+ T cells, PD1+CD8+ T cells, CD4+ central memory T cells (Tcm), effector T cells (Tec), CD4+ and CD8+ Tcm/Tec ratios. Cytofluorometric analysis will also be employed to detect immunosenescent and CD8 exhaustion markers, including the expression of CD28, CD57, KLRG1, PD1, TIM-3, LAG-3, TIGIT. The expression level of a panel of pro- and anti-inflammatory cytokines will be assessed at different time points to investigate the changes induced by the treatment. Cytokine arrays include detection of G-CSF, GM-CSF, IFN alpha, IFN gamma, IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-16, CTLA-8, IL-18, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, LIF, M-CSF, MIF, TNF alpha, TNF beta, TSLP, BLC, ENA-78, Eotaxin, Eotaxin-2, Eotaxin-3, Fractalkine, Gro-alpha, IP-10, I-TAC, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MDC, MIG, MIP-1 alpha, MIP-1 beta, MIP-3 alpha, SDF-1 alpha, FGF-2, HGF, MMP-1, NGF beta, SCF, VEGF-A, APRIL, BAFF, CD30, CD40L, IL-2R, TNF-RII, TRAIL, TWEAK. Formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) specimens will be examined by IHC analysis of CD3, CD8, FOXP3, PD-1, PD-L1, CD68 and CD20 using consecutively

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

sectioned slides to enable comparison of infiltrates. In brief, FFPE sections will be cut at 3µm, heated at 75°C for 28min and deparaffinized in the instrument with EZ prep solution (Ventana Medical Systems). Heat-induced antigen retrieval will be carried out using Cell Conditioning 1 (CC1, Ventana Medical Systems) for 32 min at 95°C (CD3, CD8, CD68, CD20), 48 min at 95°C (PD-1 and PD-L1) or 64 min at 95°C (FOXP3). CD3 will be detected using clone SP7 (Spring/ITK, 1/100 dilution, 32 min at 37°C), CD8 by using clone C8/144B (DAKO/Agilent, 1/200 dilution, 32 min at 37°C), CD68 using clone KP1 (DAKO/Agilent, 1/10,000 dilution, 32 min at 37°C, lot no. 20040389), FOXP3 using clone 236A/E7 (Abcam, 1/200 dilution 2h at room temperature), PD-1 using clone NAT105 (Cell Marque/Roche, Ready-to-Use, 16 min at room temperature), PD-L1 using clone 22C3 (DAKO/Agilent, 1/40 dilution, 1h at room temperature) and CD20 using clone L26 (DAKO/Agilent, 1/800 dilution, 32 min at 37°C), all followed by 3,3'-diaminobenzidine (DAB) detection.

Task 2.2. Molecular pharmacodynamics of the ipi/nivo/HDVitC combination on tumor cells.

FFPE sections were obtained from both pretreatment biopsies and resection specimens. Due to the neoadjuvant setting of the trial, tissue-based analyses will be performed as exploratory, in order to evaluate immune infiltration, immunogenic cell death (ICD) markers, oxidative stress, DNA methylation and DNA damage.

In order to evaluate the ability of HDVitC to trigger immunogenic cell death, FFPE specimens will be examined by IHC analysis of specific death markers including calreticulin, ANXA1 and HMGB1. Markers of immunogenic cell death will be studied also in plasma by ELISA analysis to evaluate the plasmatic concentrations of HMGB1 and annexin A1 (ANX A1). In order to evaluate the impact of HDVitC on human tumor methylation status, the global amounts of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethyl cytosine will be assessed by ELISA. To assess the ability of HDVitC to induce oxidative stress and DNA damage, FFPE specimens will be examined by IHC analysis of 8-oxo-guanine and gamma-H2AX, respectively.

Overall, task 2 is aimed at unveiling associations between response and immunological, morphological and genomic findings.

Experimental design aim 3

Aim 3 is focused on identifying complex biomarkers to predict response to the association of HDVitC and the combination of ipi/nivo used in the ALFEO trial, and on better understanding the correlation between HDVitC treatment and response to immunotherapy by establishing patient specific laboratory models. Aim 3 has 2 main tasks:

Task 3.1 Predictive biomarkers: All Units will contribute to evaluate predictive biomarkers of response to the combination of HDVitC with ipi/nivo.

3.1.1. Assessment of Tumor mutational burden (TMB) in tissue samples by exome sequencing of tumor DNA. TMB will be assessed in both tumor tissue samples by whole exome sequencing, as well as in blood samples by the genomic analyses of cell free DNA (Task 3.1.2) (UO1, UO2 and UO3)



3.1.3 Emergence of neoantigens and expansion of TCR clones by transcriptomic profiling of PBMC. Emergence of neoantigens and expansion of TCR clones will be assessed in pre and post treatment samples and pre, during and post-treatment PBMCs using RNA sequencing (UO2).

3.1.4 Analysis of tissue infiltrating T cells TCR derived from plasma cell-free DNA sequencing. Whenever possible, we will attempt sequencing of TCR sequencing from plasma cell free DNA (UO2).

Task 3.2 Ex vivo study of the tumor-immune interaction. To better identify potential biomarkers of immune response, UO3 and UO2 will establish a rapid and reproducible protocol to generate patients-derived organoids (PDO) from patients enrolled in ALFEO clinical trial.

3.2.1 Establishment of preclinical models (PDOs) from surgical samples at the time of surgery. PDOs will be isolated from surgical samples (both primary tumors and metastases) at the time of surgery (D 21-28). All human samples will be collected after obtaining a written informed consent. These models more closely reflect the histologic and phenotypic complexity of human tumors, providing a useful system to assess tumor autonomous function of specific genes. Organoids will be used to explore preclinical anti-tumor efficacy of the combination of ipi/nivo ICIs with HDVitC. (UO3)

3.2.2 Molecular characterization of PDOs. Protein and mRNA expression will be performed on PDOs to identify molecular pathways involved in sensitivity/resistance to treatment, as well as to define potential biomarkers of response/resistance (UO2 and UO3).

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

3.2.3 Co-clinical trials. In order to recapitulate in vitro the interaction between cancer cells and T-lymphocytes, we will set co-cultures of PDOs and autologous T-lymphocytes, both peripheral obtained from patients blood samples and tumor infiltrating lymphocytes (TILs) obtained from tumor tissues, with the aim to compare the results and understand if blood samples monitoring in patients can represent a tool to study immune response in the tumor. We will co-culture TILs or peripheral T lymphocytes together with patient-derived cancer cells on two-dimensional plastic substrata and in three-dimensional system with matrigel, in order to replicate local microenvironment signals and to investigate spatial interaction between T lymphocytes and cancer cells. Single-cell RNAseq analyses on organoids will be carried out in selected cases to capture the complete molecular portrait of PDO models, to characterize the subpopulations of immune cells related to therapeutic response and to discover new potential biomarkers.

Picture to support preliminary data

Preliminary_Data def.pdf

Hypothesis and significance

On the basis of our previous work (PMID: 32102933) and unpublished data (Preliminary data, Figure 2 and 3), as well as clinical evidence from the NICHE trial (PMID: 32251400), we hypothesize that an anticancer immune response can be triggered against immunologically "cold" pMMR/MSS CCs by the combined use of HDVitC + an anti-PD1 and anti CTLA-4 ICIs in the neoadjuvant setting.



Immune therapy with ICIs has remarkable clinical activity in dMMR/MSI patients, but it is ineffective in the vast majority of pMMR CCs. The NICHE trial (PMID: 32251400) showed that a neoadjuvant treatment with the combination of anti-PD1+anti-CTLA4 can provide major pathological responses also in some patients with pMMR/MSS tumors. Nevertheless, generally ICIs have shown only marginal activity, even when two different agents are combined. We hypothesize that HDVitC, by acting concomitantly on both tumor as well as immune cells, can induce a complex pattern of molecular changes which overall render tumor cells more immunogenic and enhance the cytotoxic activity of rejuvenated T cells. Based on preclinical findings, we expect that HDVitC can trigger oxidative stress, cytoplasmic release of mitochondrial DNA, and consequent activation of the cGAS/STING signaling pathway which, in turn, triggers transcription of inflammatory genes, thus favoring the activity of ICIs. We also expect that HDVitC could exert a direct cytotoxic activity on CC cells by promoting ferroptosis (PMID: 32183295). Intriguingly, unpublished observations from our group as well as independent research work have pointed out that HDVitC could induce immunogenic cell death (Preliminary data, Figure 2, and PMID: 34547462) in mouse cancer models. Whether and how these preclinical findings are applicable to the human setting is currently unknown.

In addition to this effect on tumor cells, based on preclinical findings (Preliminary data, Figure 3), we hypothesize that HDVitC could act as an enhancing co-factor of TET enzyme-mediated demethylation processes in T-lymphocytes. This would result in transcriptomic changes, promoting the expression of genes involved in rejuvenation and activation of immune cells.

Overall, we expect that HDVitC could orchestrate molecular and cellular events promoting recognition and killing of tumor cells by immune cells (Figure 4).

However, the efficacy of VitC alone as a single agent is expected to be insufficient unless immune checkpoints are unleashed by the concomitant administration of ICIs; indeed, based on preclinical findings (PMID: 26541605; PMID: 32102933; PMID: 31911474), HDVitC enhances immune-related killing of cancer cells by these agents. It is not known how the results obtained in mouse models could effectively translate to human CC; nevertheless, we hypothesize that the addition of HDVitC would not add significant toxicity to the nivo/ipi combination.

Our research project aims at filling these gaps by: i) assessing the safety of HDVitC and nivo/ipi combination in cancer patients, ii) assessing the activity of HDVitC and nivo/ipi combination in resectable CCs, taking advantage of a neoadjuvant setting allowing to readily evaluate pathological response as a surrogate of efficacy; iii) assessing the multifaceted activity

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

of HDVtC and nivo/ipi combination on both tumor microenvironment as well as systemic immunity, iv) exploring predictive biomarkers to identify patients candidate to this approach.

Should our signal-seeking pilot trial in the neoadjuvant setting be positive, we expect to expand the rationale use of ICIs also in MSS/pMMR metastatic CCs patients who are currently excluded from this treatment, as well as in metastatic MSI-H CC patients ab initio as a potential enhancement of efficacy or in those who show primary or acquired resistance to ICIs. Finally, we also envision that data would support a larger study in the same setting of neoadjuvant treatment for stage I-III or oligometastatic liver-limited synchronous resectable CCs.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Study data of the ALFEO trial (clinical, pathological and translational data) will be collected and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. REDCap (Research Electronic Data Capture) is a secure, web-based software platform designed to support data capture for research studies, providing an intuitive interface for validated data capture, audit trails for tracking data manipulation and export procedures, automated export procedures for seamless data downloads to common statistical packages, and procedures for data integration and interoperability with external sources (PA Harris, et al. REDCap Consortium, The REDCap consortium: Building an international community of software partners, J Biomed Inform. 2019).

Statistic plan

Since ALFEO is a signal-seeking, pilot trial, carried out in the neoadjuvant setting allowing availability of pathological response (primary endpoint) right after the patient surgery, the primary endpoint will be continuously monitored (updating response data as soon as they are collected), allowing the use of a pre-specified response table for the futility/efficacy monitoring.

A final analysis, including exploratory analyses, will be carried out at the end of accrual (at 24 patient enrolled or if stopped for other reasons, including futility/utility or insufficient accrual). Standard statistical methods including descriptive statistics and exploratory data analysis will be applied for checking data quality; identifying outliers, patterns, or associations; and providing summaries of the data distribution. Chi-square tests or Fisher's exact tests will be applied to assess the association between two categorical variables. Toxicity data will be summarized using frequency tables.

Statistical analysis



The combination of Ipilimumab (Ipi) and Nivolumab (Nivo) with high dose Vit C (HDVtC) is expected to improve the pRR in the MSS population, although the size of its effect is unknown. We, therefore, choose a pRR of 75% as our clinically meaningful objective, using a Bayesian design with utility/futility stopping rules. We use a single arm phase II trial comparing the response rate of the combo Ipi/Nivo/HDVtC in the trial to that expected from Ipi/Nivo alone in the same population.

Based on NICHE trial data (Chalabi et al. Nat Med 2020), the response rate for the Ipi/Nivo is 0.25, which is our null hypothesis (H0). We expect that the treatment would have a response rate of 0.75, which is assumed under the alternative hypothesis (H1). The Bayesian hypothesis test-based design (Johnson VE & Cook JD. Clin Trials Lond Engl 2009; Zhou Y et al. Pharm Stat 2021) will be used for decision making. We assume that the sample distribution of the number of responses follows a binomial distribution, and use an inverse moment density as the prior (Johnson VE & Rossell D. J R Stat Soc Ser B Stat Methodol 2010) for the response rate under the alternative hypothesis. The prior effective sample size is 5. As data accumulates, we calculate the Bayes factor of H1 over H0 (denoted as BF10), or Bayes factor of H0 over H1 (denoted as BF01).

The cohort size for monitoring the trial is 3. A minimum of 6 patients will be enrolled for the first interim monitoring, as a safety lead-in cohort. A maximum of 24 patients will be accrued.

We implement two stopping rules during the trial:

- Stop the trial for futility if the Bayes factor BF01 ≥ 9 .

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

- Stop the trial for efficacy if the Bayes factor $BF_{10} \geq 9$.

The trial will stop if the number of patients treated reaches the maximum sample size (24). Stopping rules for efficacy/futility are not mandatory (so when the treatment is safe, the accrual may continue until resources to conduct the trial are available).

Timing of analysis data

The duration of the research project is 2 years. As detailed in the Gantt chart, the ALFEO clinical trial (Aim 1) will be carried on for the whole 24 months (22 months for patients selection, 24 months for study treatment). Pharmacokinetic studies will take place in the first 6 patients enrolled within the first 12 months. Since primary objective of the study is pathologic response at the moment of surgery, no follow-up is required. Statistical analyses will be performed throughout the trial according to the Bayesian design, and final statistical results are expected at 24 months.

Translational analyses of pharmacodynamics of Aim 2 will take place starting from month 2 throughout the duration of the project.

Biomarker analyses of Aim 3 will start as soon as a sufficient number of patients will be enrolled and appropriate for running multiple experiments (starting from month 8 for assessment in the first patients of TMB in tissue samples and ctDNA by exome sequencing, from month 14 for emergence of neoantigens and expansion of TCR clones by transcriptomic profiling of PBMC, and from month 18 for analysis of tissue infiltrating T cells TCR derived from plasma cell-free DNA sequencing), while PDOs establishment will parallel trial conduct starting as soon as surgical specimens from resected patients will be available (at least from month 2), with molecular characterization and co-clinical trials starting potentially from month 4.

5.6 Expected outcomes

In both the potential scenarios of outcome (refusing or not the H_0), the research project will allow to gain valuable insights about mechanisms of sensitivity/resistance to immune therapy with ICIs in CC patients.

If the study will be successful, the combination of HDViT with ICIs will open new therapeutic opportunities for the vast majority of CC patients now excluded from this treatment, and we expect to understand pharmacodynamic of the experimental treatment and identify potential biomarkers of response through the preclinical endpoints that include co-clinical trials in advanced models (PDOs).



In the scenario that HDViT will not improve the pathological response to Ipi/Nivo (not refusing H_0), the clinical trial will nevertheless provide an extraordinary translational platform to investigate the mechanisms of tumor response/resistance to ICIs in pMMR/MSS CC patients who usually are not treated with these drugs, allowing through the neoadjuvant design to timely obtain pertinent preclinical models (PDOs). It is expected indeed that a fraction of tumors (about 25%) will obtain a pathological response to Ipi/Nivo regardless of HDViT, and studying these samples through tasks performed by preclinical units will provide insights on how to expand therapeutic reach in these patients.

Finally, the observations obtained in the proposed neoadjuvant setting will potentially be applied to the metastatic setting where ICIs are approved for clinical use.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

1 - Patient enrollment in the ALFEO trial: currently neoadjuvant treatment for CC is not considered standard of care, therefore surgeons can be reluctant to enroll patients in the ALFEO trial for not delaying surgical resection, and this could negatively impact patients accrual. Further, cases with resectable stage IV at presentation are uncommon and only few patients of this category are expected to be enrolled, also potentially negatively impacting on accrual. For both the above reasons, it is possible that patients accrual would require longer than expected and allowed for present research (24 patients over 24 months).

To take this aspect into account, the ALFEO trial is based on a sample sizing not derived from a frequentist but rather a Bayesian approach, allowing for continuous monitoring of the primary endpoint (throughout a pre-specified response boundary table), and eventually allowing for inference on the posterior probability of response to study treatment, whatever

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

is the reason of trial early interruption. Computer simulations of the trial (10000 simulations for each response rate scenario) showed indeed that according to the pre-specified efficacy/futility boundaries, median expected accrual may range from 9 to 15 patients in the >80% of cases.

2 - PDOs establishment attrition: there are two reasons why PDOs establishment could be lower than expected: 1) the first is the well-known physiological attrition rate in establishing colon cancer organoids (successful in 50-60% of untreated cases); 2) the second is due to the specific neoadjuvant experimental setting. Since the experimental treatment is expected to provide a high rate of pathological response, including complete responses, the successful establishment of PDOs could be hampered because of the lack of residual viable tumor cells. In case of insufficient PDOs generation (i.e. no PDOs establishment at the 12-month boundary), resources and budget will be reallocated toward translational analyses, i.e. multiple blood time points for each responder patient will be analyzed for TCR sequencing, ctDNA clearance, composition, and activation status of PBMC and plasma cytokine measurement.

3 - Translational analyses on tumor tissue samples: for the same reasons as mentioned in point 2, in case of high rate of complete pathological responses, tumor tissue will not be available or will be very limited, thus restricting the extent of molecular analyses on tissue samples from responder patients. Again, in this instance, we would increase the extent and the complexity of molecular analyses on PBMCs, and would perform single cell RNAseq of circulating white blood cells to better characterize the pathways leading to anticancer immune response.

5.8 Significance and Innovation

Immune therapy with ICIs has remarkable clinical activity in dMMR/MSI patients, but it is ineffective in the vast majority of pMMR CCs. On the basis of our previous work and unpublished data (Figure 2 and 3), as well as clinical evidence from the NICHE trial (Chalabi et al Nat Med 2020), we hypothesize that an anticancer immune response can be triggered against immunologically "cold" pMMR/MSS CCs by the combined use of HDVitC + an anti-PD1 and anti CTLA-4 ICIs. HDVitC, by acting concomitantly on both tumor as well as immune cells, might indeed induce a complex pattern of molecular changes which overall render tumor cells more immunogenic and enhance the cytotoxic activity of rejuvenated T cells. We therefore aim to expand, through a combination with Vitamin C, the use of ICIs to the vast majority of CCs patients, significantly impacting on treatment of this disease.

5.9 Bibliography

Chalabi M et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nat Med. 2020;26(4):566-576. PMID: 32251400

Harris PA et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. J Biomed Inform. 2019;95:103208. PMID: 31078660.

Johnson VE & Cook JD. Clin Trials Lond Engl 2009

Johnson VE & Rossell D. J R Stat Soc Ser B Stat Methodol 2010



Lorenzato A et al. Vitamin C Restricts the Emergence of Acquired Resistance to EGFR-Targeted Therapies in Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2020;12(3):685. PMID: 32183295

Luchtel RA et al. High-dose ascorbic acid synergizes with anti-PD1 in a lymphoma mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(3):1666-1677. PMID: 31911474

Ma J et al. High-dose VitC plus oncolytic adenoviruses enhance immunogenic tumor cell death and reprogram tumor immune microenvironment. Mol Ther. 2022;30(2):644-661. PMID: 34547462

Magri A et al. High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy. Sci Transl Med. 2020;12(532):eaay8707. PMID: 32102933

Xu YP et al. Tumor suppressor TET2 promotes cancer immunity and immunotherapy efficacy. J Clin Invest. 2019;129(10):

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

4316-4331. PMID: 31310587

Yun J et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. Science. 2015;350(6266):1391-1396. PMID: 26541605.

Zhou Y et al. Pharm Stat 2021.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Milestones of Aim 1:

M1.1: First 6 patients enrolled in the ALFEO trial (12 months)

M1.2: Completion of patients enrollment (24 months)

Deliverables of Aim 1:

D1.1: Pharmacokinetic analysis of Vitamin C in the first 6 patients enrolled (12 months)

D1.2: Release of final statistical analysis (24 months)

Milestones of Aim 2:

M2.1: Completion of staining of cell-death and DNA damage markers on available tissue samples (24 months)

D2.1: Deliverables of Aim 2: Assessment of circulating cytokines from plasma of the first 6 patients (12 months)

Milestones of Aim 3:

M3.1: Establishment of PDOs from 30% of surgical specimens available (2 PDOs) (12 months)

M3.2: Completion of co-clinical trials (24 months)

Deliverables of Aim 3:

D3.1: Assessment of TMB in tissue samples from first 6 patients enrolled (12 months)

D3.2: Assessment of TMB in ctDNA samples from first 6 patients enrolled (12 months)

D3.3: Molecular characterization of PDOs from 30% of surgical specimens available (2 PDOs) (12 months)

Milestones 12 month

M1.1: First 6 patients enrolled in the ALFEO trial

M3.1: Establishment of PDOs from 30% of surgical specimens available (2 PDOs)

Milestones 24 month

M1.2: Completion of patients enrollment

M2.1: Completion of staining of cell-death and DNA damage markers on available tissue samples

M3.2: Completion of co-clinical trials

Gantt chart



gant chart PNRR Alfeo.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (UO1) is a highly referenced general teaching hospital. The Division of Oncology has a center for phase I-III clinical trials, and clinical facilities for medical oncology, new drug clinical development, molecular oncology and diagnostics as well as appropriate logistics are already in place with success and scientific productivity. The Pathology Dept has full-equipped facilities for pathology and molecular analyses and it ensures the availability of adequate space and infrastructures for the processing of samples to be stored or shipped to other research units.

At the Candiolo Cancer Institute-FPO IRCCS (UO2) a number of existing equipment and facilities will make possible the experiments illustrated in the workplan. A FACS facility is equipped with a BD Celesta, a BD Fortessa, 3 DAKO Cyan analyzers, a DAKO MoFlo cell sorter, a BD Accuri C6 plus flow cytometer equipped with a blue and a red laser (488 and

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

640 nm), two light scatter and four fluorescence detectors and an automated 96-sample loader. The Institute boasts confocal microscopes, an imaging station for real-time monitoring of live cells, and a high-throughput platform. The Institute hosts a Genomics facility fully equipped 4 next-generation sequencing platforms (1, Illumina Novaseq, 2 Illumina MiSeq, 1 Illumina Next-Seq500). Highly skilled staff in the Genomics facility provides support for design of NGS experiments. Dedicated computational scientists will provide data analysis of NGS experiments.

The Laboratory at University of Campania "L. Vanvitelli" (UO3) is fully equipped for research activities of the project: cell culture (hoods, CO2 incubators, freezers, flow cytometry, Seahorse machine and confocal microscope), molecular biology (automated DNA/RNA extraction instrument, cloning and transfection supplies, thermocyclers for RT-PCR/Real Time PCR, Ion Torrent Sequencer, ddPCR), protein analysis. A MACS cell separator, an Operetta High-Content Imaging system (PerkinElmer), a BD FACS flow cytometer and an Invitrogen Luminex 200TM platform are available. The Oncology Division is recognized for expertise in clinical trial design and management for clinical research in phase II-IV clinical trials.

Subcontract

ctDNA analysis on liquid biopsies at very high depth for the detection of minimal residual disease will be subcontracted to a CLIA-certified third-party laboratory because this is deemed to be reproducible and more cost-effective for the project.

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

The PI and CoPI in UO1 have a long standing expertise in the field of precision oncology focused on translational research for bowel cancers. In addition to clinical trial design, they will be responsible for study protocol writing, submission for approval by the ethical committee; coordinating and conducting the ALFEO clinical trial. UO1 will collaborate with UO3 for overall patient selection and enrollment, safety assessment, and trial progress.

In addition to patient enrollment, UO3 will be involved with translational analyses. UO3 has shown to master translational research in the field of immuno-oncology by the identification of biomarkers for predicting efficacy of immune checkpoint blockers. This will prove extremely valuable for the ALFEO trial, as preclinical models of patient specific tumor organoids will be cultured with hmatched T cells to test the ability of HDVitC to enhance recognition and killing by immune checkpoint blockers. Work performed in the labs of UO2 has generated some of the key preclinical data showing synergy between immune checkpoint inhibitors and high-dose Vitamin C in mouse models that have led to this proposal. Hence, the preclinical and translational expertise of UO2 will complement the activities carried out by UO1 and UO3, and it will be essential to investigate the mode of action of HDVitC in combination with ICIs in human samples.

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

What is already know about this topic?



1. ICIs have shown remarkable clinical activity in metastatic MMRd patients, but they are ineffective in the vast majority of pMMR CCs. Recently, a neoadjuvant approach based on anti-PD1+anti-CTLA4 CPIs in stage I-III resectable patients has reported major pathological responses in up to 21% patients with pMMR tumors (Chalabi, Nat Med 2020).

2. High-dose VitC can promote oxidative stress and kill a subset of human colorectal cancer cells by ferroptosis (Yu J et al., Science . 2015 Dec 11;350:1391-6. Lorenzato A, et al., Cancers (Basel). 2020 Mar 14;12(3):685.

3. High-dose VitC can stimulate the anticancer activity of immune T cells and enhance the preclinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in syngeneic mouse cancer models. (Xu YP et al., J Clin Invest. 2019 Jul 16;130:4316-4331; Magri A, et al., Sci Transl Med. 2020 Feb 26;12(532); Luchtel RA et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jan 21;117(3):1666-1677

Details on what is already know about this topic

MSS/pMMR CCs are usually defined as "cold" as opposed to their "immunologically hot" MSI/dMMR counterpart. One of the current greatest challenges for translational research in CC is to understand how to switch immunologically cold tumors

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

into hot tumors. We showed that HDViTc triggers tumor infiltration and activation of CD8+ T cells in mouse tumors, enhancing also efficacy of CPIs in pMMR CC preclinical models. Based on these premises, we aim at evaluating an enhanced ICI approach with the association of HDViTc to the combination of anti-PD1 nivolumab + anti-CTLA4 ipilimumab taking advantage of a neoadjuvant setting that has been recently proposed also in CC, showing that it does not jeopardize timing or quality of surgery while potentially enhancing relapse-free outcomes and, importantly for the research project, allowing timely retrieval of surgical specimen to test pharmacodynamics and investigate biomarkers for this experimental treatment.

What this research adds?

We aim to assess for the first time whether in cancer patients the association of HDViTc and nivo/ipi combination is safe and can restore efficacy in pMMR/MSS CC tumors that are usually resistant to ICIs. Also, by conducting translational analyses in the favourable context of the neoadjuvant setting, allowing to readily obtain surgical specimens and evaluate pathological response as a surrogate of efficacy, we will elucidate the multifaceted impact of HDViTc in combination with ICIs at the level of tumor microenvironment as well as of systemic immunity, that is presently unknown. Finally, the research project will explore predictive biomarkers to identify patients candidate to this new approach.

Details on what this research adds

First, it is currently unknown whether the association of HDViTc with ipi/nivo would enhance efficacy of ICIs in tumors that are usually resistant to immune checkpoint inhibitors as MSS CCs; the ALFEO trial will test this hypothesis, potentially opening new therapeutic opportunities for the vast majority of CC patients, now excluded from this treatment. Second, taking advantage of the preclinical platform allowing co-clinical trials paralleling the clinical trial, we expect to dissect the multifaceted activity of HDViTc and nivo/ipi combination on both tumor microenvironment as well as systemic immunity and derive predictive biomarkers to identify patients candidate to this approach. Finally, studying samples of MSS CC patients treated with ICIs through translational tasks performed on surgical specimens after neoadjuvant treatment will provide insights to understand general mechanisms of sensitivity/resistance to ICIs in this tumor type.



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

CC is the second highest cause of cancer death in Italy and worldwide. Despite advancement in molecular segmentation, clinical actionability in the advanced disease is lagging behind, and this tumor type only marginally benefit from ICI therapy, leaving a great unmet need for public health. Should our signal-seeking pilot trial in the neoadjuvant setting be positive, we expect to expand, at a little predicted cost in terms of toxicity, the rationale use of ICIs also in MSS/pMMR metastatic CCs patients, who are currently excluded from this treatment. We also envision that our proposed therapy might expand to metastatic dMMR/MSI patients as a potential enhancement of efficacy or to overcome resistance to ICIs, and support a neoadjuvant treatment strategy for early stage or oligometastatic liver-limited synchronous resectable tumors, with implication on the overall CC treatment algorithm.

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

CC is the third most common cancer across both genders worldwide, and the second highest cause of cancer death. In 2020 in Italy 43700 new cases were expected, and 21700 deaths in 2021.

Despite advancements in molecular diagnosis and treatments, it remains a deadly disease, and immune therapy with ICIs, that revolutionized prognosis of many cancer types, only marginally touched CCs. The treatment we propose in our pilot study would, at the same time: 1) fill gaps in knowledge about mechanisms of sensitivity/resistance to immune therapy in CC, driving more rational use of treatment with ICIs; 2) provide a therapeutic answer to a great unmet therapeutic need in CC, and 3) be cost-effective since impact of costs on public health system would be rather limited given that in the proposed neoadjuvant setting the treatment would be applied for a very limited amount of time in combination with an inexpensive compound such as Vitamin C.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

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	378.000,00	0,00	378.000,00	37,83
3a.1 Equipment (Leasing -	10.000,00	0,00	10.000,00	1,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	413.000,00	0,00	413.000,00	41,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	73.000,00	0,00	73.000,00	7,31
5 Patient Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	0,60
6 IT Services and Data Bases	5.000,00	0,00	5.000,00	0,50
7 Travels	23.700,00	0,00	23.700,00	2,37
8 Publication Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	1,50
9 Dissemination	15.000,00	0,00	15.000,00	1,50
10 Overheads *	60.599,00	0,00	60.599,00	6,06
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	999.299,00	0,00	999.299,00	100,00

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



Report the Co-Funding Contributor:

None

Budget Justification	
1 Staff Salary	Not applicable.
2 Researchers' Contracts	Collaboration contracts for 1 study coordinator for the duration of the grant (24 months) (UO1); 1 full-time research fellows for the duration of the grant (24 months) (UO2); 2 Medical Doctors Oncologists for the duration of the grant (24 months) (UO3).
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Automated coverslipper machine for standardized digitalization by scanner of pathology samples (UO1).
3a.2 Equipment (buying)	Not needed.



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

3b Supplies	Drugs: nivolumab, ipilimumab and C-vitamin. Antibodies and other reagents for IHC, IF, flow cytometry and PK analyses; slides, plasticware and disposable material for pathology analyses and organoids. Sequencing reagents for tumors and corresponding PBMCs
3c Model Costs	Not Applicable.
4 Subcontracts	Liquid biopsy analyses (ctDNA) at very high depth for the detection of minimal residual disease and correlation with pathological response.
5 Patient Costs	Patient insurance.
6 IT Services and Data Bases	Pathology software and database for eCRF.
7 Travels	Support for the team leader and the staff to attend seminars, national/international meetings, symposia, workshops and conferences related to the topic of the project. It will include travel tickets, travel insurance, accommodation and food expenses.
8 Publication Costs	It comprise page and color charges for abstracts and articles published in scientific journals, including open access fees. Charges for poster printing.
9 Dissemination	This will cover registration fees to meetings, symposia, workshops, courses and congresses for the team leader and members of the team.
10 Overheads	It will contribute to the expenses for grant management costs; utilities; administrative costs and similar.
11 Coordination Costs	Not applicable.



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Proposed total budget UO1 Institution: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (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	26.000,00	0,00	26.000,00	9,82
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	10.000,00	0,00	10.000,00	3,78
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	165.000,00	0,00	165.000,00	62,32
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	19.000,00	0,00	19.000,00	7,18
5 Patient Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,27
6 IT Services and Data Bases	5.000,00	0,00	5.000,00	1,89
7 Travels	7.700,00	0,00	7.700,00	2,91
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,89
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	1,89
10 Overheads	16.079,00	0,00	16.079,00	6,07
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	264.779,00	0,00	264.779,00	100,00



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Budget Justification	
1 Staff Salary	Not needed.
2 Researchers' Contracts	Collaboration contracts for study coordinator for the duration of the grant (24 months).
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Automated coverslipper machine for standardized digitalization by scanner of pathology samples
3a.2 Equipment (buying)	Not needed.
3b Supplies	Drugs: nivolumab, ipilimumab and C-vitamin. Molecular biology and pharmacokinetic reagents. Antibodies and other reagents for immunohistochemical analyses; slides, plasticware and disposable material for pathology analyses.
3c Model Costs	Not Applicable.
4 Subcontracts	Liquid biopsy analyses at very high depth for the detection of minimal residual disease and correlation with pathological response.
5 Patient Costs	Patient insurance.
6 IT Services and Data Bases	Pathology software and database for eCRF.
7 Travels	Support for the team leader and the staff to attend seminars, national/international meetings, symposia, workshops and conferences related to the topic of the project. It will include travel tickets, travel insurance, accommodation and food expenses.
8 Publication Costs	It comprise page and color charges for abstracts and articles published in scientific journals, including open access fees. Charges for poster printing.
9 Dissemination	This will cover registration fees to meetings, symposia, workshops, courses and congresses for the team leader and members of the team.
10 Overheads	It will contribute to the expenses for grant management costs; utilities; administrative costs and similar
11 Coordination Costs	Not applicable.



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Proposed total budget UO2 Institution: Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'oncologia-IRCCS (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	102.000,00	0,00	102.000,00	38,17
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	112.000,00	0,00	112.000,00	41,91
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	19.000,00	0,00	19.000,00	7,11
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	8.000,00	0,00	8.000,00	2,99
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,87
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	1,87
10 Overheads	16.240,00	0,00	16.240,00	6,08
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	267.240,00	0,00	267.240,00	100,00



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Budget Justification	
1 Staff Salary	Not needed.
2 Researchers' Contracts	Collaboration contracts for full-time research fellows for the duration of the grant (24 months).
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not needed.
3a.2 Equipment (buying)	Not needed.
3b Supplies	Molecular biology reagents. Antibodies and other reagents for immunohistochemical, immunofluorescence and flow cytometry analyses. Plasticware and disposable tubes, tips, pipettes, dishes, flasks. Sequencing reagents for tumors and corresponding PBMCs.
3c Model Costs	Not Applicable.
4 Subcontracts	Liquid biopsy analyses at very high depth for the detection of minimal residual disease and correlation with pathological response.
5 Patient Costs	Not needed, since no patients are going to be recruited in Candiolo, while translational analyses will be instead carried out.
6 IT Services and Data Bases	Not needed as it will be provided by the Coordinating institution (UO1).
7 Travels	Support for the team leader and the staff to attend seminars, national/international meetings, symposia, workshops and conferences related to the topic of the project. It will include travel tickets, travel insurance, accommodation and food expenses.
8 Publication Costs	It comprise page and color charges for abstracts and articles published in scientific journals, including open access fees. Charges for poster printing.
9 Dissemination	This will cover registration fees to meetings, symposia, workshops, courses and congresses for the team leader and members of the team.
10 Overheads	It will contribute to the expenses for grant management costs; utilities; administrative costs and similar.
11 Coordination Costs	Not Applicable.



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Proposed total budget UO3 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" (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	250.000,00	0,00	250.000,00	53,50
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	136.000,00	0,00	136.000,00	29,10
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	35.000,00	0,00	35.000,00	7,49
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	8.000,00	0,00	8.000,00	1,71
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,07
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	1,07
10 Overheads	28.280,00	0,00	28.280,00	6,05
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	467.280,00	0,00	467.280,00	100,00

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Budget Justification	
1 Staff Salary	Not needed.
2 Researchers' Contracts	Collaboration contracts for 2 MDs for the duration of the grant (24 months).
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not needed.
3a.2 Equipment (buying)	Not needed.
3b Supplies	Drugs: nivolumab, ipilimumab, C-vitamine. Molecular biology reagents. Plasticware and disposable tubes, tips, pipettes, dishes, flasks, reagent for organoids.
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Liquid biopsy analyses at very high depth for the detection of minimal residual disease and correlation with pathological response.
5 Patient Costs	Not needed as it will be provided by the Coordinating institution (UO1).
6 IT Services and Data Bases	Not needed as it will be provided by the Coordinating institution (UO1).
7 Travels	Support for the team leader and the staff to attend seminars, national/international meetings, symposia, workshops and conferences related to the topic of the project. It will include travel tickets, travel insurance, accommodation and food expenses.
8 Publication Costs	It comprise page and color charges for abstracts and articles published in scientific journals, including open access fees. Charges for poster printing.
9 Dissemination	This will cover registration fees to meetings, symposia, workshops, courses and congresses for the team leader and members of the team.
10 Overheads	It will contribute to the expenses for grant management costs; utilities; administrative costs and similar
11 Coordination Costs	Not Applicable.



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Principal Investigator Data

Cognome: Sartore Bianchi
 Nome: Andrea
 Genere: M
 Codice fiscale: SRTNDR74B13F205C
 Documento: Carta d'identità, Numero: AT5742937
 Data di nascita: 13/02/1974
 Luogo di nascita: Milano
 Provincia di nascita: MI
 Indirizzo lavorativo: Piazza Ospedale Maggiore, 3
 Città: Milano
 CAP: 20124
 Provincia: MI
 Email: andrea.sartorebianchi@gmail.com
 Altra email: andrea.sartorebianchi@ospedaleniguarda.it
 Telefono: +393478503277
 Fax: +390264442957
 Qualifica: Medico Oncologo, Responsabile Struttura Semplice Oncologia Clinica Molecolare
 Struttura: S.C. Oncologia, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
 Istituzione: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? No
 Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli Studi di Milano
 Nome istituzione SSN: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
 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.

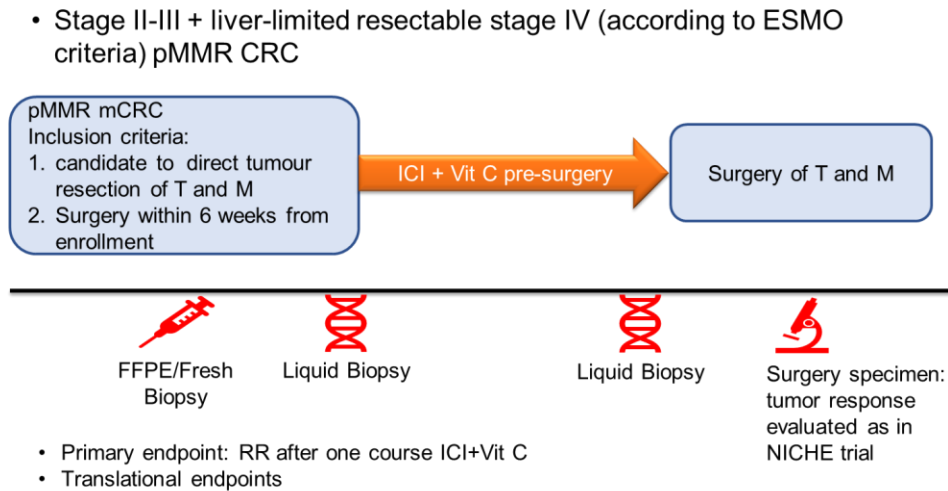
 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376593	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Sartore Bianchi Andrea

Project validation result

Aim 1: ALFEO Trial																								
Task 1 ALFEO Trial conduct																								
Task 1.1 Patients selection																								
Task 1.2 Study treatment and follow-up													M1.1											M1.2
Task 1.3 Pharmacokinetic (PK) analyses													D1.1											
Task 1.4 Pathological examination and tissue procurement for translational analyses																								
Task 1.5 Statistical analyses																								D1.2
Aim 2: Molecular pharmacodynamic analysis																								
Task 2.1 Molecular pharmacodynamics of the ipi/nivo/HDVitC combination on the immune system.													D2.1											
Task 2.2 Molecular pharmacodynamics of the ipi/nivo/HDVitC combination on tumor cells.																								M2.1
Aim 3: Identification of biomarkers to HDVitC and the combination of ipi/nivo by establishing patient-specific preclinical models																								
Task 3.1 Predictive biomarkers																								
3.1.1 Assessment of TMB in in tissue samples by exome sequencing of tumor DNA													D3.1											
3.1.2 Assessment of TMB in in tissue samples by exome sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA)													D3.2											
3.1.3 Emergence of neoantigens and expansion of TCR clones by transcriptomic profiling of PBMC																								
3.1.4 Analysis of tissue infiltrating T cells TCR derived from plasma cell-free DNA sequencing																								
Task 3.2 Ex vivo study of the tumor-immune interaction																								
3.2.1 Establishment of preclinical models (PDOs) from surgical samples at the time of surgery.													M3.1											
3.2.2 Molecular characterization of PDOs																								D3.3
3.2.3 Co-clinical trials																								M3.2
months	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

Preliminary data

Figure 1. ALFEO trial design



ALFEO flowchart (pilot study in human colorectal cancer patients)

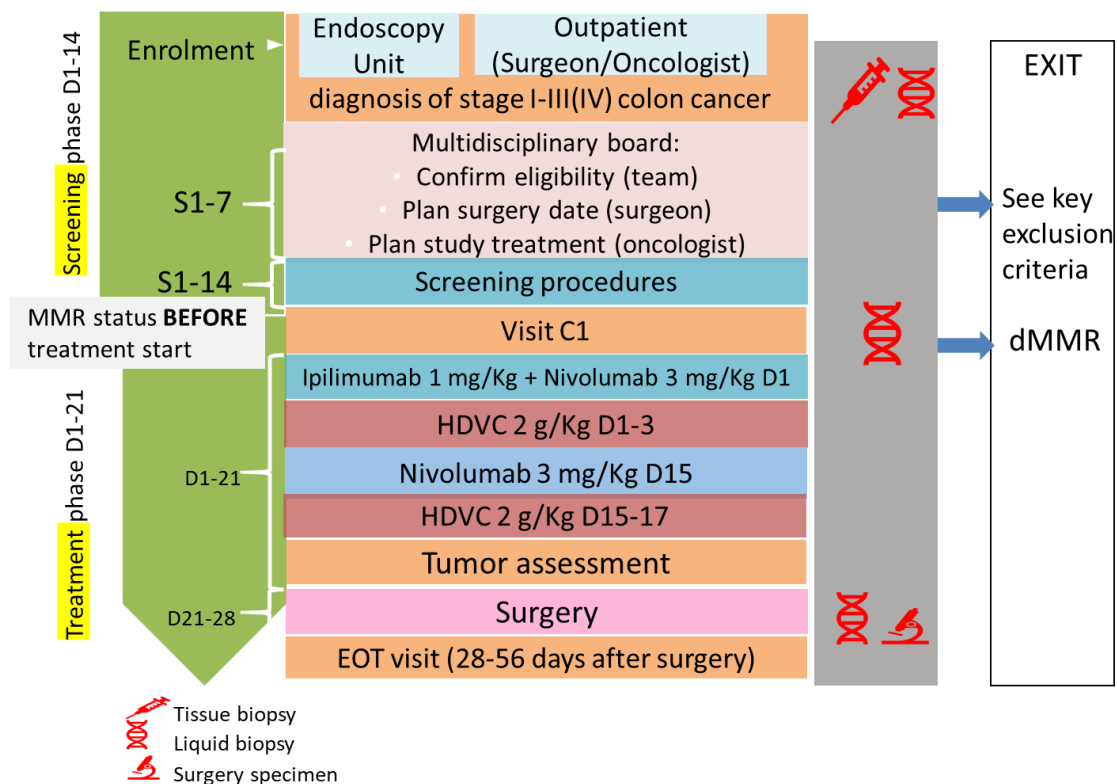


Figure 2. High-dose Vitamin C triggers the activation of the immunogenic cell death markers calreticulin and HMGB1 in mismatch repair proficient mouse colorectal tumors.

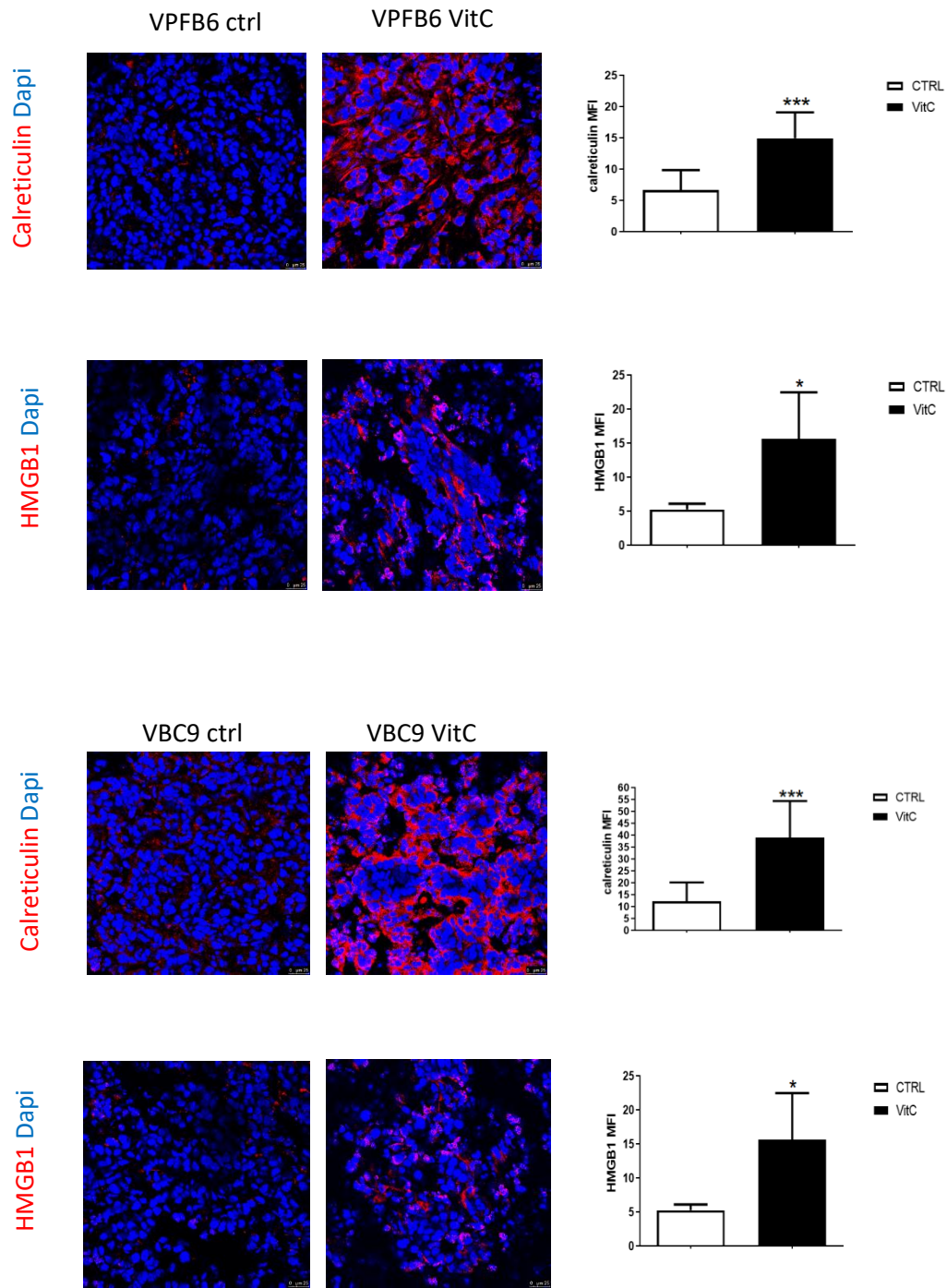


Figure 3. High-dose VitC acts as a cofactor of TET DNA demethylases and triggers gene expression changes and activation of T-cells in mouse bearing mismatch repair proficient colorectal tumors.

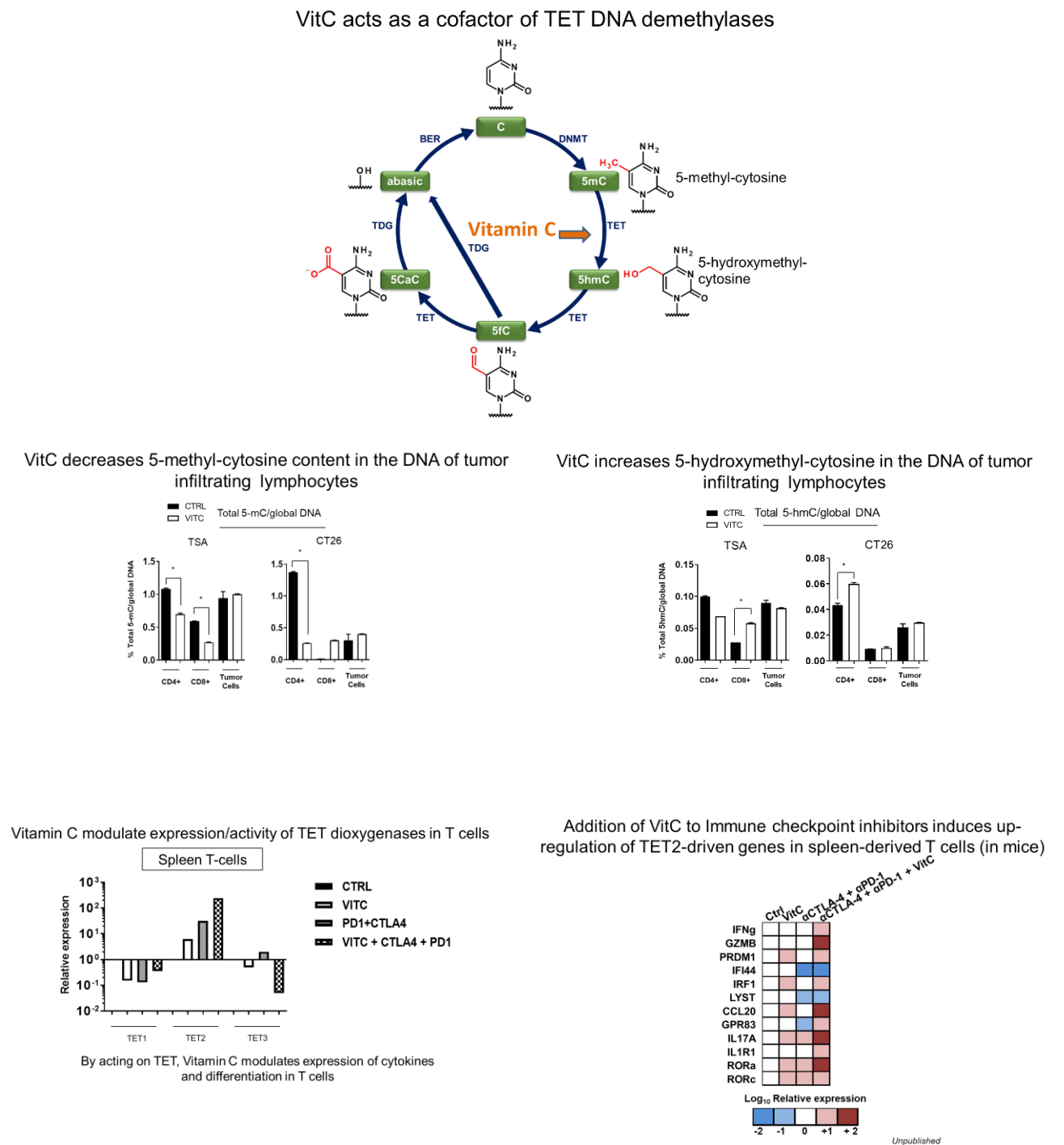
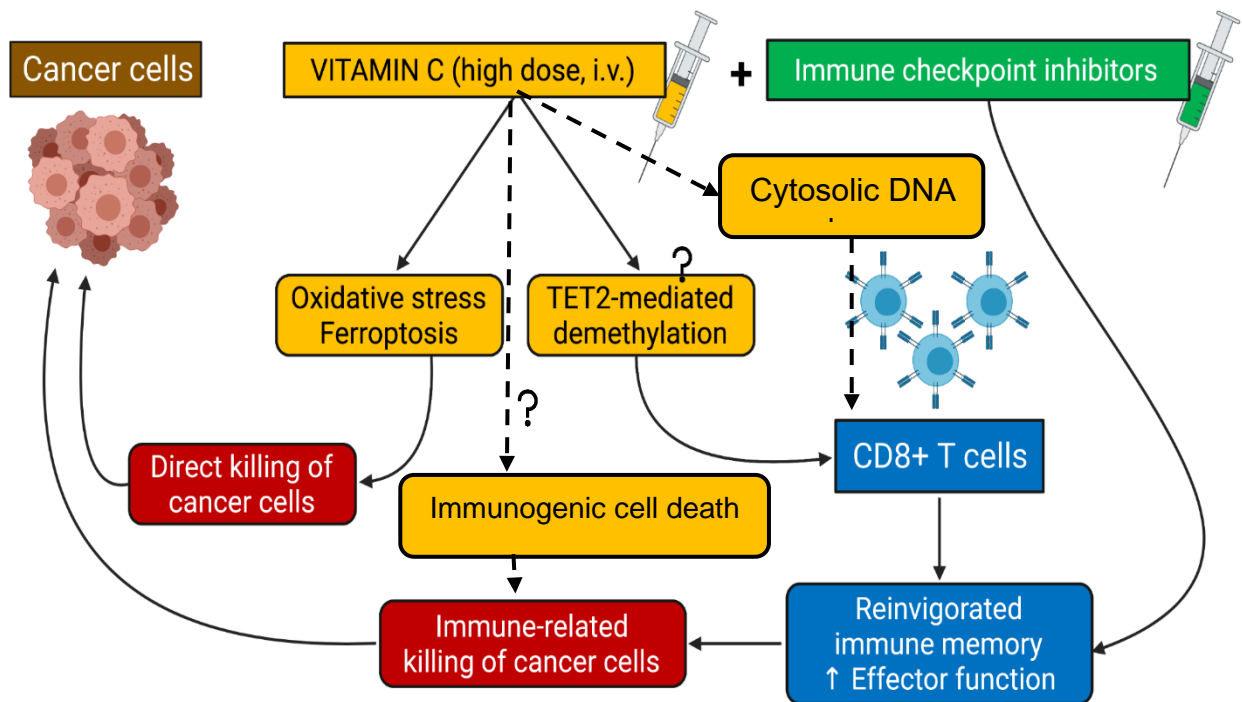


Figure 4. Proposed cancer cell autonomous and non-autonomous cytotoxic effects of high-dose VitC in combination with immune checkpoint inhibitors.



References

- Yu J et al., Science . 2015 Dec 11;350(6266):1391-6.
- Magri A, et al., Sci Transl Med. 2020 Feb 26;12(532)
- Luchtel RA et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jan 21;117(3):1666-1677
- Xu YP et al., J Clin Invest. 2019 Jul 16;130:4316-4331
- Lorenzato A, et al., Cancers (Basel). 2020 Mar 14;12(3):685.
- Ma J, et al., Mol Ther 2022 Feb 2;30(2):644-661.