

## **PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA(PNRR) MISSIONE 6 - COMPONENTE2 INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN**

**Convenzione per la realizzazione del progetto PNRR-MCNT2-2023-12378326 dal titolo  
“Bile-Biopsy: Biliary mutational analysis in patients affected by biliopancreatic c  
malignancies. A prospective observational study”**

### **TRA**

**l'Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna** (Ente attuatore/Ente capofila del progetto), con sede legale in Ravenna, Via De Gasperi 8, Codice Fiscale e partita IVA02483810392, nella persona del Direttore Sanitario Dr.ssa Francesca Bravi, in attuazione della Deliberazione del Direttore Generale n. 257 del 25.07.2023 ad oggetto “Tipologie degli atti a rilevanza giuridica interna ed esterna di competenza delle articolazioni organizzative aziendali. Aggiornamento” e s.m.i.;

### **E**

**L'Azienda Socio Sanitaria Locale n. 8 di Cagliari** con sede legale nell'Ospedale Marino, Viale Lungomare Poetto n. 12, 09126 Cagliari, C.F. e P.IVA n. 03990560926 Unità Operativa n.4, di seguito “U.O. 4”, nella persona del Commissario Straordinario Dott. Aldo Atzori;

### **E**

Il Dott. Carlo Fabbri, Responsabile del progetto per l'Ente attuatore - **Principal Investigator** per l'Ente attuatore;

### **E**

Il Dott. Enrico Piras, Responsabile del progetto per l'Unità Operativa n. 4 - **Principal Investigator** dell'Unità Operativa n. 4;

di seguito congiuntamente definite “le Parti”

### **PREMESSO CHE**

- il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 ha istituito il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell'Unione Europea;

- il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) valutato positivamente con Decisione del Consiglio ECOFIN del 13 luglio 2021, notificata all'Italia dal Segretariato generale del Consiglio con nota LT161/21, del 14 luglio 2021 e, in particolare, la Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1. “Rafforzamento e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”, finalizzata a rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento:

- 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;

- il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti;
- il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 2021 ha individuato le Amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, del coordinamento delle relative attività di gestione nonché del loro monitoraggio, rendicontazione e controllo;
- la legge 30 dicembre 2020, n. 178, art. 1, demanda, al comma 1042, a decreti del Ministro dell'Economia e delle Finanze (MEF) le procedure amministrativo-contabili per la gestione e rendicontazione delle risorse dedicate all'attuazione del Programma Next Generation EU e prevede, al comma 1043, la messa a disposizione da parte del MEF di un apposito sistema informatico per supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU;
- il decreto del Ministro della Salute, di concerto con il MEF, del 15 settembre 2021, ha istituito l'Unità di Missione del Ministero della Salute titolare di interventi PNRR;
- 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, 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";
- le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività connesse al monitoraggio del PNRR", predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il MEF - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), descrivono le funzionalità del sistema informativo "ReGiS" sviluppato dal MEF – Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato in attuazione dell'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178;
- 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), 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;
- la Circolare del 28 marzo 2024, n. 13 "Integrazione delle Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti Attuatori. Adozione delle Appendici tematiche: La prevenzione e il controllo del conflitto di interessi ex art. 22 Reg. (UE) 2021/241; La duplicazione dei finanziamenti ex art. 22 par. 2 lett. c) Reg.(UE) 2021/241";
- il decreto del Ministro della salute 1° aprile 2022, che nella annessa tabella A ha distinto gli interventi di cui alla Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 – "Valorizzazione e

potenziamento della ricerca biomedica del Servizio Sanitario Nazionale” del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza nei sub interventi, per risorse complessive pari a €524.140.000,00 così ripartite:

- 2.1.1 – progetti di ricerca finanziati con voucher Proof of concept, per € 100.000.000,
  - 2.1.2 – progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000
  - 2.1.3 – progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000;
- il secondo avviso, pubblicato il 24 aprile 2023, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili(MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Innovazione in campo diagnostico; b. Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;
- il decreto del Ministro della salute del 28 dicembre 2023 n.136, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 19 gennaio 2024 con n.62 e dalla Corte dei conti in data 5febbraio 2024 con n.263 con il quale, a seguito delle risultanze della graduatoria dei progetti di ricerca afferenti al primo avviso pubblico PNRR, approvata con decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, è modificata l'allocazione delle risorse finanziarie indicate nell'allegato 1 del sopracitato decreto ministeriale<sup>1°</sup> aprile 2022 assegnate al secondo avviso pubblico PNRR per i progetti di ricerca sulle seguenti tematiche progettuali: Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);
- il decreto n.5 del 29 marzo 2024 del Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero in data 4 aprile 2024 al n.225, con il quale, in osservanza alle disposizioni del Comitato tecnico sanitario, sezione c) espresse all'unanimità nella riunione del 26 marzo 2024, è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del secondo avviso pubblico PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Tumori Rari, Malattie Rare, Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali(tematiche: Innovazione in campo diagnostico; Innovazione in campo terapeutico), Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), e sono stati individuati i Destinatari istituzionali e i Principal Investigator;

- l'Avviso pubblico in argomento prevede che ciascuna proposta progettuale:
  - debba articolarsi in almeno 2 Unità Operative (UU.OO.) e non più di 4, con la possibile e non vincolante integrazione di una sola Unità Operativa aggiuntiva in autofinanziamento, appartenenti ad Enti diversi, con almeno il 50% riferito a Enti appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale (esclusa quella in autofinanziamento), tra cui l'Unità Operativa capofila;
  - venga presentata congiuntamente dal responsabile scientifico (Principal Investigator) e dal Soggetto Proponente, identificato nell'Avviso stesso con i Destinatari Istituzionali definiti dagli artt. 12 e 12 bis del D. Lgs. 30/12/1992 n. 502, ossia Regioni e Province autonome, Istituto Superiore di Sanità, INAIL, Agenas, Istituti Zooprofilattici Sperimentali, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS);
- la Regione Emilia Romagna, in qualità di Destinatario Istituzionale, ha validato n. 21 proposte progettuali sottomesse dai ricercatori afferenti alle Aziende del Servizio Sanitario Regionale;
- in data 5 aprile 2024 il Ministero della Salute ha pubblicato sul proprio sito istituzionale le graduatorie dei progetti ammessi a finanziamento, seguite dalle comunicazioni ministeriali del 8 aprile 2024, tramite piattaforma WorkFlow della Ricerca, relative a 15 progetti ammessi a finanziamento presentati dalla Regione Emilia-Romagna come Soggetto Proponente/Destinataro Istituzionale;
- tra i progetti approvati vi è il progetto PNRR-MCNT2-2023-12378326 dal titolo "Bile-Biopsy: Biliary mutational analysis in patients affected by biliopancreatic malignancies. A prospective observational study", di cui è Principal Investigator il Dott. Carlo Fabbri, finanziato per un importo di euro 1.000.000,00 (un milione/00) ed articolato nelle seguenti Unità Operative:
  - U.O. 1: Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna;
  - U.O. 2: Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST S.r.l. - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico;
  - U.O. 3: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone";
  - U.O. 4: Azienda Socio Sanitaria Locale n. 8 di Cagliari - Ospedale SS. Trinità - SC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva;
- con deliberazione della Giunta regionale n. 840 del 20/05/2024 è stato autorizzato il Direttore Generale Cura della persona, salute e welfare a compiere gli adempimenti preliminari e conseguenti alla sottoscrizione delle convenzioni con il Ministero della Salute per la regolazione dei rapporti, giuridici e finanziari, connessi alla realizzazione delle attività progettuali di cui trattasi;
- per regolamentare lo svolgimento del progetto, in data 22/05/2024 è stata stipulata apposita convenzione (di cui è parte integrante il progetto approvato) tra Ministero della Salute, Regione Emilia-Romagna e, per presa visione e accettazione, il Principal Investigator;

- con deliberazione n. 261 del 13/08/2024 l'Azienda USL della Romagna ha autorizzato l'avvio del progetto PNRR-MCNT2-2023-12378326 dal titolo "Bile-Biopsy: Biliary mutation analysis in patients affected by biliopancreatic malignancies. A prospective observational study" da effettuarsi presso l'U.O. Gastroenterologia Ed Endoscopia Digestiva Di Forlì-Cesena sotto la responsabilità del Dott. Carlo Fabbri;
- con Determinazione n. 3024 del 09/10/2024 l'Azienda USL della Romagna ha approvato la convenzione operativa con la Regione Emilia Romagna, redatta secondo lo schema negoziale allegato alla deliberazione della Giunta regionale n. 1829 del 24/09/2024, sottoscritta in data 12/12/2024;
- per l'Ente capofila e per l'UO 2 il progetto è stato approvato dal Comitato etico della Romagna (CEROM) nella seduta del 18/07/2024;
- per l'UO 4 il progetto è stato approvato dal Comitato Etico Sardegna con il Verbale N. 4 della Riunione del 21/01/2025 - Allegato 2.13;
- con Determinazione N. 2352 del 13/08/2025 l'Azienda USL della Romagna ha approvato la convenzione con l'UO 4 per la realizzazione del progetto;
- con lettera firmata in data 23.05.2023 dal Direttore Scientifico dell'UO 2 Dr. Giovanni Martinelli, l'UO 2 si rende disponibile a fornire tutto il supporto necessario ai fini della rendicontazione e al controllo delle varie fasi amministrative del progetto a carico dell'UO 4, al fine di coordinare ed espletare tutte le azioni necessarie alla rendicontazione in modo tale da non gravare in alcun modo sulla struttura amministrativa di quest'ultima;
- le modalità di svolgimento delle attività previste da parte dell'UO4 relative alla raccolta e trasmissione dei campioni sono disciplinate nell'allegato "Istruzione Operativa", parte integrante e sostanziale della presente convenzione.

## **SI STIPULA E SI CONVIENE QUANTO SEGUE**

### **Art. 1 - Premesse**

1. Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

### **Art. 2 - Oggetto**

1. La presente convenzione regola i rapporti tra l'Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna (di seguito Ente capofila) e l'Azienda Socio Sanitaria Locale n. 8 di Cagliari (di seguito "U.O. 4"), ai fini della buona conduzione del progetto PNRR-MCNT2-2023-12378326, dal titolo "Bile-Biopsy: Biliary mutational analysis in patients affected by biliopancreatic malignancies. A prospective observational study" (di seguito "progetto"), nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

2. La presente convenzione, coerente e conseguente a quella stipulata con il Ministero della Salute e con la Regione Emilia Romagna, definisce, tra l'altro, gli obblighi dei firmatari, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.

3. Le Parti sono i responsabili dell'attuazione del progetto in questione e della regolarità delle relative spese ai sensi dell'Avviso pubblico e della normativa vigente e s'impegnano a condurre la ricerca in conformità al progetto approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso stesso.

4. Le Parti convengono che i contenuti del progetto potranno essere eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione, senza necessità di una nuova espressa sottoscrizione della presente convenzione, a seguito dell'approvazione ministeriale delle richieste di variazione, come specificato nei successivi artt. 9 e 10.

### **Art. 3 - Termini di attuazione del progetto**

1. Il progetto ha la durata di ventiquattro mesi, prorogabile eventualmente di ulteriori sei mesi, come previsto dal successivo articolo 10.

4. La data di inizio delle attività di ricerca - individuata secondo le modalità di cui all'art. 4, commi 2-4 e 8 della convenzione stipulata con il Ministero - è il 31/08/2024.

### **Art. 4 - Obblighi delle Parti**

1. Con la sottoscrizione della presente convenzione, l'U.O. 4 e il suo Principal Investigator, per quanto di competenza, si obbligano a:

- 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;
- 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;
- 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;
- 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;

- 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;
- dare piena attuazione al progetto 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, tramite il Destinatario Istituzionale, le eventuali modifiche al progetto;
- assicurare il rispetto della normativa vigente sugli aiuti di Stato;
- assicurare il rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese e delle quote percentuali previste dall'Avviso pubblico per le varie voci di costo, che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economie riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero;
- garantire, nel caso in cui si faccia ricorso alle procedure di appalto, il rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo 31 marzo 2023, n. 36 e s.i.m.;
- 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;
- individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando al Ministero sugli stessi, tramite il Destinatario Istituzionale;
- mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
- occuparsi della gestione economica del finanziamento con particolare riferimento al trasferimento alle altre Unità Operative delle quote di spettanza;
- tenere i rapporti con le altre Unità Operative sia per quanto attiene agli aspetti scientifici che a quelli amministrativo-contabili;
- 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");
- garantire la correttezza, l'affidabilità e la congruenza della documentazione tecnico scientifica sullo stato di avanzamento del progetto, atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso per quanto di propria competenza, da caricare nel sistema "ReGiS" a cura dell'Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST S.r.l. - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (UO 2) come da lettera firmata

in data 23.05.2023 dal Direttore Scientifico dell'UO 2 Dr. Giovanni Martinelli in premessa citata;

- garantire 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, da caricare nel sistema "ReGiS" a cura dell'UO 2;

- garantire la correttezza, l'affidabilità e la congruenza con il tracciato informativo previsto per l'alimentazione del sistema "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) sul sistema informativo "ReGiS" (a cura dell'UO 2), e nel portale "Workflow della Ricerca" unitamente alla documentazione probatoria pertinente, salvo diversa comunicazione;

- 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;

- 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;

- 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;

- 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;

- 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);

- 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;

- predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronoprogramma di spesa approvato, garantendo l'inserimento, allo scadere dei dodici e ventiquattro mesi (prorogabili eventualmente di sei mesi), sul sistema informativo "ReGiS" (a cura dell'UO 2), 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;
- 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 trenta giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione "ReGiS";
- inoltrare, allo scadere dei dodici e ventiquattro mesi (prorogabili eventualmente di sei mesi), le richieste di pagamento tramite il sistema informativo "ReGiS" a cura dell'UO 2, 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;
- 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;
- assicurare l'eventuale anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero e/o dalla Regione e/o dall'Ente Capofila;
- garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che l'Ente capofila 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;
- 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 dell'Ente capofila, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
- 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;

- 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;

- garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero, la Regione e l'Ente capofila 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;

- 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 dell'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 alla rispettiva data limite del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno".

#### **Art. 5 – Risorse e modalità di erogazione**

1. Per la realizzazione delle attività, l'importo complessivo ammesso a finanziamento è pari ad euro 1.000.000,00 (un milione/00) fuori del campo di applicazione I.V.A., quale dettagliato nel progetto approvato, a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziata 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.
2. Ciascuna Unità Operativa gestisce la quota di finanziamento a essa assegnata.
3. Non è permesso alle Unità il trasferimento, parziale o totale, a soggetti terzi dei fondi a esse assegnati.
4. L'importo assegnato all'Unità Operativa n. 4 è pari ad euro 150.000,00 (centocinquantamila/00), l'erogazione dei fondi avverrà secondo il seguente schema:

- Il 40% al momento della sottoscrizione della presente convenzione e comunque a seguito della ricezione da parte dell'Ente capofila della quota di finanziamento a titolo di anticipazione da parte del Ministero;

- una quota a rimborso per un massimo complessivo (compresa la prima quota erogata) pari al 70%, dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, previa richiesta di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute, come risultanti dal sistema "ReGiS" di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, come specificato nel successivo art. 6. Sarà possibile procedere alla corresponsione della seconda quota solo nel caso in cui dai rendiconti finanziari risulti che l'Unità Operativa n. 4 abbia speso interamente la prima quota e a seguito della ricezione da parte dell'Ente capofila della relativa quota di finanziamento da parte del Ministero;
- il saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, previa richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema "ReGiS", come specificato nel successivo art. 6, a seguito della ricezione da parte dell'Ente capofila della relativa quota di finanziamento da parte del Ministero.
- l'apporto della UO 4 al progetto consiste nella raccolta e trasmissione dei campioni biologici; come da lettera firmata in data 23.05.2023 dal Direttore Scientifico dell'UO 2 Dr. Giovanni Martinelli, l'UO 2 si rende disponibile a fornire tutto il supporto necessario ai fini della rendicontazione e al controllo delle varie fasi amministrative del progetto a carico dell'UO 4, al fine di coordinare ed espletare tutte le azioni necessarie alla rendicontazione in modo tale da non gravare in alcun modo sulla struttura amministrativa di quest'ultima. Le modalità di attuazione della raccolta e trasmissione dei campioni sono disciplinate nell'allegato "Istruzione Operativa" allegato alla presente convenzione per farne parte integrante e sostanziale.

3. Al termine delle verifiche, la ex 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 le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti. L'Ente capofila provvederà al trasferimento delle quote sopra descritte in esito ai controlli relativi allo stato di avanzamento del progetto risultante dal sistema "ReGiS".

4. L'Ente capofila non è responsabile per i ritardi nell'erogazione dei fondi connessi al mancato rispetto da parte dell'Unità Operativa n. 4 dei termini di invio della documentazione prevista ai 12 e 24 mesi, di cui ai successivi articoli, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi da parte del Ministero.

### **Art. 9 - Variazioni del progetto e del piano dei costi**

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 4 mesi prima della scadenza del progetto, l'Ente capofila, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, 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 ministeriale.

2. La richiesta di modifica, che deve essere motivata da necessità scientifiche e documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per il raggiungimento degli obiettivi del progetto approvato, sarà efficace solo dopo l'approvazione ministeriale.

3. 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 tre mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia (scientifica o economica).

4. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è vincolante solo relativamente al 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.

5. In caso di variazione di budget interna ad una singola Unità Operativa, l'Ente capofila dovrà inviare alla Regione la proposta, adeguatamente motivata, sottoscritta digitalmente dal Principal Investigator e dal legale rappresentante. Solo dopo le necessarie verifiche da parte della Regione sul rispetto delle percentuali e dei vincoli previsti dall'Avviso, potranno essere attuate le modifiche proposte, che, in ogni caso, non devono comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero.

6. Modifiche attuate senza la preventiva autorizzazione possono comportare la sospensione del finanziamento o la risoluzione della convenzione con il conseguente recupero di tutto l'importo erogato.

### **Art. 10 - 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 dell'Ente capofila e dal Principal Investigator, che la Regione trasmetterà al Ministero 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 del progetto e fino a 4 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte dell'Ente capofila e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità di raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

### **Art. 11 - 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, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.

3. L'Ente capofila 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, per le 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 e 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. La Regione e il Ministero potranno 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. A tal proposito, ciascuna delle Parti conviene che l'obbligo di riservatezza nel trattamento dei risultati acquisiti nell'ambito del progetto sia fondamentale nell'espletamento dell'attività relativa all'utilizzo e allo sfruttamento degli stessi, ivi compreso l'eventuale deposito di titoli di proprietà intellettuale a essi correlati.

#### **Art. 12 - Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo**

1. Il finanziamento concesso potrà essere sospeso o revocato in tutto o in parte 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. 4 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 non autorizzate tra le Unità Operative.

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 l'ente attuatore 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 inviate 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 l'ente attuatore 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 l'ente attuatore 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. 13 - Risoluzione di controversie**

3. Per qualsiasi controversia fra l'Ente capofila e l'Unità operativa che insorga dal presente atto è competente il Foro di Ravenna.

### **Art. 14 - Risoluzione per inadempimento**

1. La risoluzione eventuale della convenzione tra la Regione e il Ministero in conseguenza al mancato rispetto degli obblighi posti a carico dell'ente attuatore o a una condotta dello stesso che pregiudichi l'assolvimento da parte del Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria determina la risoluzione anche della presente convenzione.

### **Art. 15 - Diritto di recesso**

1. Nell'ipotesi di esercizio da parte del Ministero del diritto di recesso dalla convenzione sottoscritta con la Regione Emilia Romagna ai fini dell'esecuzione del progetto cui consegna

il recesso della convenzione sottoscritta da quest'ultima e dall'Azienda USL della Romagna quale Ente capofila, la presente convenzione sarà risolta di diritto.

### **Art. 16 - Comunicazioni e scambio di informazioni**

1. L'Unità operativa prende atto che tutte le comunicazioni con il Ministero avvengono attraverso il sistema di monitoraggio della ricerca, denominato "Workflow della ricerca" a disposizione della Regione nonché, laddove necessario, attraverso il sistema "ReGiS".
2. L'Unità operativa, attraverso il proprio rappresentante legale, nonché il Principal Investigator, devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca e inviare tutte le comunicazioni all'Ente capofila via PEC, all'indirizzo [azienda@pec.auslromagna.it](mailto:azienda@pec.auslromagna.it).

### **Art. 17 - Tracciabilità dei flussi finanziari**

1. Il progetto in questione ha il seguente Codice Unico di Progetto (CUP master): G65E23000150006.
  2. Il CUP derivato relativo all'Unità operativa è il seguente: G25E23000220006
2. Le Parti si impegnano all'osservanza della normativa vigente sul CUP, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art. 3 della Legge 13 agosto 2010 n. 136 e ss.mm. e ii., laddove applicabili.

### **Art. 18 - Trattamento dati personali ai sensi del D.Lgs. n. 196/2003, del Regolamento UE 2016/679-GDPR e del D.Lgs. n. 101/2018**

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 alloro conseguimento.

### **Art. 19 - Disposizioni finali**

1. La presente Convenzione ha decorrenza dalla data di apposizione dell'ultima firma e ha validità fino ai cinque anni successivi alla rendicontazione finale del progetto.
2. Per quanto non previsto dalla presente convenzione si rinvia all'Avviso, alla convenzione stipulata con il Ministero e alle norme comunitarie e nazionali di riferimento.

3. La presente convenzione non è soggetta a registrazione se non in caso d'uso ai sensi della normativa vigente. Le eventuali spese di registrazione saranno a carico della parte richiedente.

4. L'imposta di bollo, ai sensi dell'art. 15 del D.P.R, 26.10.1972, n.642 e successive modificazioni, è assolta dall'Unità operativa in modalità virtuale con autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate Direzione Provinciale di Ravenna Prot.N. 60976 del 19/12/2018

5. La presente convenzione, composta da 19 articoli e 21 pagine, viene sottoscritta con firma digitale ai sensi dell'art. 15 della L. n. 241/1990.

Letto, confermato e sottoscritto.

**Per l'Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna**

**Il Direttore Sanitario**

Dr.ssa Francesca Bravi

**Per l'Azienda Socio Sanitaria Locale n. 8 di Cagliari**

**Il Commissario Straordinario**

Dott. Aldo Atzori

Per presa visione e accettazione

**Il Principal Investigator** del progetto

Dott. Enrico Piras

## ISTRUZIONE OPERATIVA

### Progetto BILE-BIOPSY

# Studio osservazionale prospettico multicentrico su pazienti con neoplasie bilio-pancreatiche e ittero sottoposti a drenaggio biliare ed acquisizione tissutale

Per maggiori dettagli fare riferimento al protocollo di studio.

## 1. Identificazione e Arruolamento del Paziente

### 1.1 Criteri di Inclusione

- Età  $\geq 18$  anni
- Consenso informato firmato
- Sospetto radiologico di neoplasia bilio-pancreatica (PDAC, CCA, neoplasia della colecisti o dotto cistico)
- Stadiazione completa (TC o RM  $\leq 1$  mese)
- Indicazione clinica a drenaggio biliare endoscopico (ERCP, EUS-BD) o radiologico (PTBD)

### 1.2 Criteri di Esclusione

- Età  $< 18$  anni
- Incapacità di fornire consenso
- Controindicazioni al drenaggio (es. coagulopatia grave, ascite importante)
- Neoplasia maligna in corso o pregressa ( $< 5$  anni, esclusi tumori cutanei non melanoma)
- Gravidanza

## 2. Consenso Informato

- Deve essere firmato prima di qualsiasi procedura
- Il paziente deve ricevere una copia del modulo

- L'originale sarà archiviato nel centro arruolatore

### 3. Registrazione del Paziente

- Inviare il format di registrazione a:  
[amb.biliopancreatico.fc@auslromagna.it](mailto:amb.biliopancreatico.fc@auslromagna.it), [cecilia.binda@auslromagna.it](mailto:cecilia.binda@auslromagna.it),  
[paolo.giuffrida@auslromagna.it](mailto:paolo.giuffrida@auslromagna.it)  
Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, AUSL Romagna

---

### 4. Raccolta e processazione Campioni Biologici

#### 4.1 Bile (min 9 mL)

- Raccolta durante la procedura di drenaggio
- Dividere in due aliquote:
  - 50% → IRST Bioscienze (cfDNA)
  - 50% → Microbiologia Pievesestina (analisi del microbiota)
- Se l'aspirazione non è possibile, il paziente sarà escluso dallo studio

Per Centri Esterni:

- Centrifugare, processare e conservare a -80°C seguendo quanto segue:
  1. Centrifugare le provette contenente bile a 2500 rpm per 15 minuti;
  2. Recuperare il surnatante senza perturbare il pellet;
  3. Aliquotare il surnatante in eppendorf da 1,5 ml (circa 1mL/eppendorf);
  4. Centrifugare il surnatante a 16000 g per 10 minuti in minicentrifuge;
  5. Aliquotare il surnatante in cryovials (circa 1 mL/vial) e congelare a -80°C.
- Spedizione in ghiaccio secco a IRST Bioscienze.

#### 4.2 Sangue periferico (27 mL totali)

- 3 provette EDTA da 9 mL
- Tempistica:
  - Preferibilmente prima o al momento del drenaggio

Per Centri Esterni:

- Centrifugare, processare e conservare a -80°C seguendo quanto segue:
  1. Aliquotare 1 mL di sangue intero in 1 cryovial e congelare a -80°C;

2. Centrifugare le provette di sangue intero a 2500 rpm per 15 minuti;
  3. Recuperare il plasma e centrifugarlo nuovamente a 2500 rpm per 15 minuti;
  4. Aliquotare il plasma in cryovials (1 mL/vial) e congelare a -80°C.
- Spedizione in ghiaccio secco a IRST Bioscienze.

#### 4.3 Tessuto tumorale (solo AUSL Romagna)

Per Centri Esterni:

- FFPE:
  - 1 vetrino H&E con area tumorale marcata
  - 5 sezioni da 5 µm (vetrini carica positiva)
  - 10 sezioni da 10 µm per NGS
- Fresco (solo AUSL Romagna):
  - Conservare a 4°C e inviare su terreno specifico

#### 4.4 Secreto rettale

- Raccolta standard per confronto microbiota con quello biliare
- Invio a Microbiologia Pievesestina

### 5. Conservazione e Spedizione Campioni

#### 5.1 Etichettatura Obbligatoria

Ogni campione deve riportare:

- Codice studio
- ID centro
- ID paziente
- Tipo campione
- Data/ora prelievo

#### 5.2 Spedizione

Verrà eseguita un'unica spedizione dei campioni presso IRST, IRCCS di Meldola con successiva ripartizione dei campioni tra i rispettivi laboratori.

- Bile, sangue, tessuto → IRST IRCCS, Meldola (per analisi molecolari)
- Bile, secreto rettale → Laboratorio Microbiologia, Pievesestina (per analisi microbiota)

### 5.3 Contatti per invio:

- Dott.ssa Giorgia Marisi / Dr. Michele Zanoni  
IRST IRCCS, Meldola – ✉ [giorgia.marisi@irst.emr.it](mailto:giorgia.marisi@irst.emr.it) / [michele.zanoni@irst.emr.it](mailto:michele.zanoni@irst.emr.it)  
c/o Laboratorio di Bioscienze, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" -  
IRST S.r.l. Via Maroncelli 40, 47014 Meldola (FC).
- Microbiologia Pievesestina – ✉ [contatti riportati nel protocollo]

### 5.4 Modalità di spedizione previste per il Centro di Cagliari:

La spedizione dovrà essere indirizzata presso l'Unità Operativa Microbiologia Laboratorio Unico del Centro Servizi AUSL della Romagna - Piazza della Liberazione, 60 - 47522 Pievesestina (FC)

Telefono Fisso: +39 054739 4906

Telefono Mobile: +39 331 8687352 - +39 335 5898356

#### Società di spedizione:

PSD 1861 Express S.r.l. con Sede Legale in Via Pascoli, 8 - 07100 Sassari (SS)

Partita IVA e Codice Fiscale: 02283430904

Contatti: Telefono +39 079 246886 - PEC: [menico.manca@pec.postesarde.it](mailto:menico.manca@pec.postesarde.it)

La spedizione potrà essere effettuata dal lunedì al giovedì, con preavviso via e-mail agli indirizzi: [paolo.giuffrida@auslromagna.it](mailto:paolo.giuffrida@auslromagna.it), [cecilia.binda@auslromagna.it](mailto:cecilia.binda@auslromagna.it) e in cc [ricerca@auslromagna.it](mailto:ricerca@auslromagna.it)

Il Vettore incaricato dall'Unità Capofila opererà secondo le specifiche del protocollo garantendo il trasporto fino a destinazione in ghiaccio secco.

I campioni pronti per la spedizione, nei giorni e secondo le modalità concordate di cui sopra, saranno prelevati presso la **SC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva – Ospedale Santissima Trinità - Via Is Mirrionis, 92, - 09121 Cagliari (CA)**.

### 6. Analisi Campioni

- cfDNA da bile e plasma: IRST
- Profilazione WES su tessuto: IRST
- Analisi microbiologica e 16S (MiSeq, MicrobAT): Microbiologia AUSL Romagna

### 7. Raccolta Dati Clinici

- Database centralizzato e protetto
- Raccolta di:
  - Dati demografici e clinici

- Markers tumorali (CEA, CA19.9)
  - Terapie ricevute
  - Follow-up, eventi clinici, imaging
  - Aggiornamenti periodici fino a progressione, decesso o fine studio
- 

## 8. Follow-Up

- Minimo 3 mesi
  - Preferibile follow-up mensile (in ambulatorio o telefonico)
- 

## 9. Ritiro dal Progetto

- Il paziente può ritirarsi in qualunque momento
  - I campioni verranno distrutti su richiesta
- 

## 10. Riservatezza e Conservazione Dati

- Campioni e dati anonimizzati
- Conservazione documenti per 10 anni
- Accesso solo a personale autorizzato