

## SEZIONE 1 – ANAGRAFICA PROGETTO

### 1.1 Titolo progetto

***Stima del fabbisogno nazionale di alfa 1 antitripsina attraverso lo screening della popolazione affetta dal DAAT, mediante l'utilizzo del protidogramma elettroforetico presso la rete trasfusionale italiana - (DAATFinder).***

***Studio di coorte nazionale, multicentrico, retrospettivo e prospettico per l'analisi preliminare, la definizione dei flussi di analisi e dell'universo campionario (Fase I) e la successiva presa in carico da parte dello specialista pneumologo (Fase II).***

### 1.2 Acronimo/nome breve

DAATFinder

### 1.3 Descrizione modifiche rispetto a versione precedente

## SEZIONE 2 – PROGETTO

### 2.1 Razionale del progetto

In Europa una malattia si definisce rara quando colpisce non più di cinque individui ogni diecimila persone. Si conoscono tra le seimila e le ottomila malattie rare, diverse ma con comuni problemi di ritardo nella diagnosi, mancanza di cura e carico assistenziale<sup>1</sup>. Il DAAT è una patologia rara il cui trattamento con il medicinale plasmaderivato (MPD), alfa 1 antitripsina, attualmente rimane l'unica terapia specifica autorizzata per i pazienti affetti da questa malattia in forma grave<sup>2</sup>. La domanda totale di alfa 1 antitripsina è stata nel 2020 di 51.912 g (0,9 g per mille unità di pop.) e una significativa tendenza in aumento rispetto al 2019 (+12,5%)<sup>3</sup>. Scopo dello studio è definire più precisamente la domanda di alfa 1 antitripsina identificando, attraverso una diagnosi precoce, quei soggetti con carenza congenita non ancora diagnosticata, comportando quindi degli effetti sulla programmazione di produzione dei MPD che necessariamente andrà orientata sulla base di questo fabbisogno.

Il deficit di alfa 1 antitripsina (DAAT) è una condizione autosomica co-dominante associata alla riduzione dei livelli circolanti di alfa 1 antitripsina funzionale, una proteina coinvolta primariamente nell'inibizione extracellulare dell'elastasi neutrofila, fattore alla base dell'infiammazione e della degradazione cellulare. Tale condizione si associa prevalentemente a patologie, tra le quali l'enfisema polmonare e la Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), epatopatie, sindromi infiammatorie a carico dei tessuti molli<sup>4</sup>. Evidenze più recenti hanno anche verificato una associazione tra DAAT e patologie respiratorie come l'asma bronchiale, la fibrosi cistica e la fibrosi polmonare idiopatica<sup>5</sup>.

Il deficit di alfa 1 antitripsina è una patologia rara e presenta un tasso di prevalenza medio di mutazione severa di 25 casi ogni 100.000 abitanti. Tuttavia, si stima che solo il 10-15% dei soggetti affetti riesca a ricevere una diagnosi<sup>6</sup>. Inoltre, si registra una significativa latenza nella diagnosi stessa che richiede, in media, dai sei agli otto anni dalla comparsa dei sintomi. Si perviene infatti ad una diagnosi a seguito dell'insorgenza di sintomi respiratori o epatologici invalidanti, precludendo in tal modo un adeguato controllo della patologia nelle sue fasi iniziali<sup>7</sup>.

Ad oggi, non esistono approcci clinici orientati alla diagnosi precoce e allo screening di tale condizione all'interno della popolazione generale.

Lo studio della banda per l'alfa 1 globulina nel protidogramma elettroforetico, largamente utilizzato come valutazione clinica preliminare o come test di controllo dello stato generale di salute, potrebbe rappresentare un utile sistema per il tracciamento dei soggetti con possibile DAAT. Diverse evidenze confermano la potenziale efficacia di tale approccio per lo screening della popolazione affetta da questa

mutazione<sup>8</sup>. La banda alfa 1 globulina, infatti, è costituita per circa l'80-90% proprio dall'alfa 1 antitripsina plasmatica. Livelli di alfa1 globulina inferiori al 2,8% sono risultati associati a valori di sensibilità compresi tra il 77% e il 92% e di specificità compresi tra il 64% ed il 91%<sup>9</sup>, mentre valori inferiori a 2,6% hanno consentito di raggiungere un tasso di rilevazione della mutazione e del relativo deficit intorno al 60%<sup>8</sup> dei soggetti afferenti ai centri di diagnosi e cura di patologie pneumologiche.

Rimane da definire quali popolazioni di soggetti possiedano caratteristiche tali da consentire l'applicazione di protocolli di screening efficaci e affidabili. In questo contesto, i donatori di sangue e plasma, in virtù dei controlli a cui vengono sottoposti e all'esecuzione regolare del protidogramma elettroforetico effettuato all'interno dei test e dei controlli periodici a cui sono sottoposti, rappresentano un sicuro target di popolazione sana di riferimento per lo screening del DAAT e per il possibile inserimento all'interno del percorso di *follow-up* necessario per la stima del fabbisogno del trattamento attraverso alfa 1 antitripsina.

In questo contesto appare utile considerare che quest'attività rientra a pieno titolo tra quelle previste dall'art. 12 della Legge 219/2005 che demanda il Centro Nazionale Sangue all'individuazione dei consumi storici e del fabbisogno reale del sangue e dei suoi prodotti inclusi i farmaci emoderivati, e nella promozione della ricerca scientifica nei settori sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico (art. 12 comma 4 - b, z).

## 2.2 Obiettivo generale

Stima del fabbisogno nazionale di alfa-1-antitripsina

## 2.3 Obiettivi specifici

1	Identificare i soggetti con ridotti valori di alfa 1 globulina ( $\leq 2,6\%$ ) da sottoporre ad approfondimento mediante dosaggio nefelometrico dell'alfa 1 antitripsina
2	Determinare il genotipo mediante tecniche di <i>isoelettrofocusing</i> , genotipizzazione ed eventuale sequenziamento
3	Implementare il <i>follow-up</i> dei soggetti con documentato del DAAT
4	Analizzare i dati di <i>follow-up</i> dei soggetti con documentato del DAAT

## 2.4 Risultati attesi e loro trasferibilità

RA.1	I soggetti con deficit sono identificati e indirizzati al centro pneumologico di riferimento
RA.2	Il <i>counseling</i> genetico e il prelievo di DNA sono effettuati
RA.3	Il declino funzionale respiratorio e l'eventuale trattamento è monitorato e un servizio di monitoraggio e controllo sanitario ai donatori volontari di sangue dei centri aderenti al progetto è implementato
RA.4	La domanda nazionale del medicinale plasmaderivato alfa 1 antitripsina è stimata

### Trasferibilità:

I donatori volontari di sangue, in virtù dei controlli a cui vengono sottoposti ed all'esecuzione regolare del protidogramma elettroforetico potrebbero rappresentare un potenziale target di riferimento per lo screening del deficit di alfa 1 antitripsina in pressoché tutti i paesi europei. La presenza di *network* nazionali ed europei che riuniscono i servizi trasfusionali rappresenta un evidente valore aggiunto in grado di garantire il trasferimento di informazioni e coordinare l'eventuale implementazione di un programma di *screening*.

## 2.5 Indicatori di risultato

1	<b>Risultato atteso</b>	RA 1
	<b>Indicatore di risultato</b>	Rilevazione retrospettica dei soggetti con riduzione dei livelli di alfa 1 antitripsina elettroforetica ( $\leq 2,6\%$ )
	<b>Fonte dati (ove applicabile)</b>	Sistemi gestionali in uso presso i Servizi trasfusionali
	<b>Target/valore atteso</b>	Campione di almeno 200 soggetti eleggibili per lo <i>screening</i> (calcolando una prevalenza di alfa 1 globulina $\leq$ a 2,6% di circa l'1,5% e prevedendo

		una potenza statistica dell'80%)
<b>2</b>	<b>Risultato atteso</b>	RA 2
	<b>Indicatore di risultato</b>	No. dei soggetti indirizzati presso il centro di riferimento pneumologico per lo <i>screening</i>
	<b>Fonte dati (ove applicabile)</b>	Documentazione amministrativa in uso presso il centro pneumologico
	<b>Target/valore atteso</b>	No. dei soggetti presi in carico dal centro pneumologico sul totale dei pazienti inviati al <i>counseling</i> (Prevedendo un tasso di <i>drop out</i> o mancata risposta alla chiamata intorno al 20% è ragionevole ipotizzare un numero di soggetti riferiti intorno a 160)
<b>3</b>	<b>Risultato atteso</b>	RA 3
	<b>Indicatore di risultato</b>	Diagnosi precoce del DAAT mediante implementazione di un programma di <i>screening</i> e l'applicazione del tasso di diagnosi
	<b>Fonte dati (ove applicabile)</b>	Documentazione amministrativa in uso presso il centro pneumologico
	<b>Target/valore atteso</b>	Monitoraggio e controllo sanitario ai donatori volontari di sangue è effettivamente implementato in tutti i centri aderenti al progetto.
<b>4</b>	<b>Risultato atteso</b>	RA 4
	<b>Indicatore di risultato</b>	Definizione del fabbisogno nazionale del MPD alfa 1 antitripsina
	<b>Fonte dati (ove applicabile)</b>	Flussi tracciabilità del farmaco forniti dal Ministero della Salute
	<b>Target/valore atteso</b>	Stima della domanda del medicinale plasmaderivato alfa 1 antitripsina

## 2.6 Metodi

La prima fase del progetto prevede l'analisi esplorativa dei donatori da sottoporre a screening: per tale motivo sono stati identificati otto Servizi Trasfusionali (ST). La scelta di tali ST è stata effettuata in funzione della numerosità delle procedure di plasmaferesi effettuate negli anni 2017 - 2022, della prossimità territoriale dei ST ad un centro pneumologico al fine di assicurarne l'accessibilità e la continuità assistenziale, infine, della distribuzione geografica in modo da garantire un'adeguata copertura sul territorio nazionale. Attraverso opportune interrogazioni dei sistemi gestionali e delle basi dati che archiviano gli esiti e i risultati dei test e dei controlli periodici a cui sono sottoposti i donatori e in particolare attraverso l'analisi dei protidogrammi elettroforetici sarà possibile identificare i donatori con ridotti livelli di alfa 1 globulina. Tale operazione consentirà di definire i volumi di attività per la seconda fase di studio in cui si procederà alla convocazione dei soggetti, all'acquisizione del consenso per la partecipazione allo studio e alla successiva determinazione dell'effettiva presenza di mutazione. Quest'ultima fase andrà effettuata in stretta sinergia con i servizi di pneumologia dei centri selezionati, in grado di fornire l'adeguato counseling e la possibilità di prendere in carico il soggetto con mutazione per le successive indagini cliniche e di *follow up*.

La disponibilità a partecipare dei suddetti centri afferenti alle reti dei Servizi trasfusionali e dei centri per la diagnosi e cura delle pneumologie dovrà essere definita, verificata e confermata sin dalla prima fase del progetto.

**Fase I: Identificazione ed estrapolazione da base dati informatica della popolazione dei pazienti potenzialmente eleggibili per lo screening ed il *counseling* genetico.**

**Criteria di inclusione:** soggetti donatori con ultima donazione effettuata negli ultimi cinque anni, privi di patologie ematologiche o alterazioni note del tracciato elettroforetico (componenti monoclonali anomale in zona gamma, ipergammaglobulinemie, ecc.) tali da alterare la conta relativa della componente alfa globulina.

Popolazione di riferimento e calcolo del *sample size*: la popolazione oggetto di studio è identificata tra tutti i soggetti donatori che abbiano effettuato una determinazione del protidogramma elettroforetico negli ultimi 5 anni. Calcolando una prevalenza di alfa 1 globulina  $\leq 2,6\%$  di circa l'1,5% e prevedendo una potenza statistica dell'80%, è possibile definire una dimensione del *sample size* di 200 soggetti elegibili per lo screening. Prevedendo un tasso di *drop out* o mancata risposta alla chiamata intorno al 20% è ragionevole ipotizzare un *pool* di esami intorno ai 150.000 protidogrammi.

Procedura di estrapolazione del dato utile: il controllo dei dati verrà affidato al medico del Servizio trasfusionale, figura preposta alla valutazione clinica degli esami preliminari effettuati dal donatore. Questa fase è semplicemente da intendersi come propedeutica all'arruolamento ed in nessun caso dovrà risultare come sperimentazione. Identificato il paziente elegibile per l'arruolamento occorrerà informarlo, istruirlo circa la possibile presenza di mutazione e la possibilità di svolgere un test di *screening* per la genotipizzazione ed in caso vi fosse la disponibilità, procedere alla firma del consenso informato allo studio ed al relativo arruolamento.

Modalità di prelievo per esame genotipico e dosaggio alfa 1 antitripsina sierica. Il medico del Servizio trasfusionale effettuerà il prelievo di DNA che avverrà tramite tampone buccale secondo le modalità previste dal protocollo "Alpha Kit" disponibile in quanto fornito dalle aziende specializzate (Grifols®) nel trattamento dei pazienti con deficit ed inviato presso il centro di riferimento nazionale di Pavia. Contestualmente al tampone, verrà effettuato, mediante prelievo con pungidito, campionamento di 3-4 gocce di sangue capillare che verrà incluso nell'alpha kit ed inviato per la determinazione dei livelli di alfa 1 antitripsina sierica.

Solo a questo punto il paziente potrà essere indirizzato al centro pneumologico di riferimento, dove avverrà la fase II dello studio e si procederà alla valutazione clinica, funzionale ed alla presa in carico del paziente per definire quadri patologici subclinici o paucisintomatici.

**Fase II: Presa in carico pneumologica, valutazione clinica e funzionale:**

Tutti i pazienti arruolati (N.B. sia quelli che risulteranno effettivamente mutati che quelli con genotipi normali, che fungeranno da braccio di controllo) effettueranno *counseling* pneumologico ed esecuzione di esame spirometrico semplice secondo modalità di tipo competitivo tra i diversi centri fino al raggiungimento del volume campionario prestabilito. Eventuali esami di secondo livello (TAC del torace ad alta risoluzione, determinazione della funzione epatica, fibroscan e/o ecografia del fegato e delle vie biliari, ecc) verranno disposti nei casi previsti e laddove ritenuto indicato dal medico specialista, al di fuori dell'ambito dello studio in questione.

Ai soggetti risultati portatori di mutazione verrà proposto lo *screening* familiare come previsto dalle linee guida in merito <sup>10</sup>.

Al termine della progettualità è prevista l'organizzazione, a carico del CNS, di un evento a carattere nazionale di comunicazione e disseminazione dei risultati raggiunti. Sono previsti altresì incontri tra le unità operative del progetto per il coordinamento e il monitoraggio delle attività.

**2.7 Responsabile scientifico progetto per il CNS**

Dott. Fabio Candura

**2.8 Organizzazione partner del progetto e relativo Responsabile scientifico progetto****Organizzazione** Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico**Nominativo** Prof. Simone Scarlata**2.9 Strutture coinvolte nella realizzazione delle attività progettuali**

<b>Organizzazione 1</b>	<b>Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico (UO1 - CBM)</b> Responsabile Servizio trasfusionale: Dott. Michele Vacca Responsabile Centro pneumologico: Prof. Raffaele Antonelli Incalzi
<b>Organizzazione 2</b>	<b>Fondazione IRCCS San Matteo di Pavia (UO2 - SM PV)</b> Responsabile Servizio trasfusionale: Dott. Viarengo Gianluca Responsabile Centro pneumologico: Prof. Angelo Guido Corsico/Prof.ssa Ilaria Ferrarotti
<b>Organizzazione 3</b>	<b>A.O.U. Ospedali Riuniti di Trieste (UO3 - OR TS)</b> Responsabile Servizio Trasfusionale: Dott. Massimo La Raja Responsabile Centro pneumologico: Prof. Confalonieri
<b>Organizzazione 4</b>	<b>Ospedale Maggiore di Bologna (UO4 - OM BO)</b> Responsabile Servizio Trasfusionale: Dott.ssa Vanda Randi Responsabile Centro pneumologico: Prof. Nava
<b>Organizzazione 5</b>	<b>A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona (UO5 - OR AN)</b> Responsabile Servizio Trasfusionale: Montanari Mauro Responsabile Centro pneumologico: Lina Zuccatosta
<b>Organizzazione 6</b>	<b>AOU Città della Salute e della Scienza di Torino (UO6 - CdS TO)</b> Responsabile Servizio Trasfusionale: Roberto Albiani Responsabile Centro pneumologico: Carlo Albera
<b>Organizzazione 7</b>	<b>AOU Santa Maria della Misericordia di Perugia (UO7 - SM PG)</b> Responsabile Servizio Trasfusionale: Dott. Mauro Marchesi Responsabile Centro pneumologico: Dott. G. Baglioni
<b>Organizzazione 8</b>	<b>Ospedale Civile Maria Paternò Arezzo di Ragusa (UO8 - OC RG)</b> Responsabile Servizio Trasfusionale: Sergio Cabibbo / Francesco Bennardello (tbd) Responsabile Centro pneumologico: E. Barone (U.O.S del P.O di Modica)

**2.10 Team di progetto / gruppo di lavoro**

<b>Nominativo</b>	Prof. Simone Scarlata	<b>Affiliazione</b>	Professore associato in medicina interna - Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico
<b>Nominativo</b>	Dott. Michele Vacca	<b>Affiliazione</b>	Responsabile Servizio trasfusionale - Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico
<b>Nominativo</b>	Dott.ssa Ilaria Ferrarotti	<b>Affiliazione</b>	Laboratorio di Biochimica e Genetica - Clinica di malattie dell'Apparato Respiratorio- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
<b>Nominativo</b>	Dott. Angelo Guido Corsico	<b>Affiliazione</b>	Responsabile Centro pneumologico - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
<b>Nominativo</b>	Dott. Massimo La Raja	<b>Affiliazione</b>	Responsabile Servizio Trasfusionale - Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina di Trieste

2.10 Team di progetto / gruppo di lavoro			
<b>Nominativo</b>	Dott. Fabio Candura	<b>Affiliazione</b>	Responsabile Area plasma e medicinali plasmaderivati - Centro nazionale sangue
<b>Nominativo</b>	Dott.ssa Lucia De Fulvio	<b>Affiliazione</b>	Collaboratore Area plasma e medicinali plasmaderivati - Centro nazionale sangue

2.11 Tempi del progetto e del relativo monitoraggio			
<b>Durata prevista progetto (in mesi)</b>	18 mesi		
<b>Data avvio prevista (mese/anno)</b>	Gennaio 2024	<b>Data conclusione prevista (mese/anno)</b>	Giugno 2025
<b>Tempi di riesame previsti</b>	Mese 6 e mese 12		

### 2.12 Fasi, attività e deliverable del progetto

<b>Fase 1</b>	<b>Identificazione ed estrapolazione da base dati informatica della popolazione dei pazienti eleggibili per lo <i>screening</i> ed il <i>counseling</i> genetico.</b>	<b>Da mese</b>	<b>1</b>	<b>a mese</b>	<b>8</b>
<b>Attività</b>	A1.1 Approvazione del progetto da parte della Commissione di Bioetica del CBM (UO1 - CBM)				
	A1.2 Elaborazione, a cura del Policlinico Campus Bio-Medico, delle convenzioni tra le Aziende Ospedaliere e il CBM (UO1 - CBM)				
	A1.3 Definizione dell'algoritmo per l'identificazione (UO1 - CBM + UO3 - OR TS) ed estrapolazione da base dati informatica della popolazione potenzialmente eleggibile per lo <i>screening</i> ed il <i>counseling</i> genetico (tutte le UU. OO.)				
	A1.4 Convocazione dei soggetti e acquisizione del consenso per la partecipazione allo studio				
	A1.5 Esecuzione prelievo ematico per determinazione genotipica				
<b>Deliverable</b>	D1.1 Documento di approvazione progetto Commissione CBM (UO1 - CBM)				
	D1.2 Stipula delle convenzioni (UO1 - CBM)				
	D1.4 Database della popolazione di riferimento con effettiva presenza di mutazione				
<b>Fase 2</b>	<b>Presenza in carico pneumologica, valutazione clinica e funzionale</b>	<b>Da mese</b>	<b>9</b>	<b>a mese</b>	<b>18</b>
<b>Attività</b>	A2.1 Presenza in carico pneumologica per lo <i>screening</i> e <i>counseling</i> genetico				
	A2.2 Analisi dei dati e disseminazione dei risultati				
	A2.3 <i>Follow up</i> clinico e funzionale dei volumi polmonari nei soggetti con deficit di AAT				
	A2.4 Presenza in carico pneumologica dei familiari per <i>screening</i> e <i>counseling</i> genetico				
	A2.5 Stima del fabbisogno attraverso l'estensione dei risultati rilevati dal campione oggetto dello studio alla popolazione generale				
<b>Deliverable</b>	D2.1 Elaborazione Paper con calcolo del fabbisogno nazionale di alfa 1 antitripsina				

**SEZIONE 3 – BUDGET****3.1 Valore progetto**

Valore previsionale (€)	Finanziamento CNS (€)	Finanziamento terzi (€)
93.200 € oltre IVA	93.200 € oltre IVA	

**3.2 Provenienza dei fondi**

<input checked="" type="checkbox"/> L. 219/2005	<input type="checkbox"/> D.Lgs. 207/2007	<input type="checkbox"/> D.Lgs. 208/2007
<input type="checkbox"/> L. 205/2017	<input type="checkbox"/> Fondi da <i>fundraising</i>	

**3.3 Soggetti attuatori**

N.	SOGGETTO	Quota prevista (€)
1	SERVIZIO TRASFUSIONALE FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO CAMPUS BIO MEDICO ROMA	3.000 €
2	CENTRO PNEUMOLOGICO FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO CAMPUS BIO MEDICO ROMA	5.000 €
3	SERVIZIO TRASFUSIONALE FONDAZIONE IRCCS SAN MATTEO DI PAVIA	3.000 €
4	CENTRO PNEUMOLOGICO FONDAZIONE IRCCS SAN MATTEO DI PAVIA	5.000 €
5	SERVIZIO TRASFUSIONALE A.O.U OSPEDALI RIUNITI DI TRIESTE	3.000 €
6	CENTRO PNEUMOLOGICO A.O.U OSPEDALI RIUNITI DI TRIESTE	5.000 €
7	SERVIZIO TRASFUSIONALE OSPEDALE MAGGIORE DI BOLOGNA	3.000 €
8	CENTRO PNEUMOLOGICO OSPEDALE MAGGIORE DI BOLOGNA	5.000 €
9	SERVIZIO TRASFUSIONALE A.O.U. OSPEDALI RIUNITI DI ANCONA	3.000 €
10	CENTRO PNEUMOLOGICO A.O.U. OSPEDALI RIUNITI DI ANCONA	5.000 €
11	SERVIZIO TRASFUSIONALE A.O.U CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO	3.000 €
12	CENTRO PNEUMOLOGICO A.O.U CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO	5.000 €
13	SERVIZIO TRASFUSIONALE OSPEDALE CIVILE MARIA PATERNO' AREZZO DI RAGUSA	3.000 €
14	CENTRO PNEUMOLOGICO OSPEDALE CIVILE MARIA PATERNO' AREZZO DI RAGUSA	5.000 €
15	CENTRO PNEUMOLOGICO AOU SANTA MARIA DELLA MISERICORDIA DI PERUGIA	3.000 €
16	SERVIZIO TRASFUSIONALE AOU SANTA MARIA DELLA MISERICORDIA DI PERUGIA	5.000 €
17	LABORATORIO ANALISI DI PAVIA	7.000 €
	<b>SUBTOTALE</b>	<b>71.000 €</b>
18	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO CAMPUS BIO MEDICO ROMA ( <i>overhead</i> pari 20%)	14.200 €
19	CNS	8.000 €
	<b>Totale complessivo</b>	<b>93.200 € (oltre IVA)</b>

Nella definizione delle voci di *budget* sono stati presi in considerazione gli impegni del personale afferente ai servizi trasfusionali e ai centri pneumologici. In particolare, per le operazioni di *data mining* sui dati relativi alle determinazioni dei protidogrammi elettroforetici è stato calcolato un costo forfettario di 3.000 euro lordi per singolo servizio trasfusionale; per le operazioni di presa in carico dei soggetti, di *counseling* genetico e successivo *follow-up* da parte del personale dei centri pneumologici è stato calcolato un costo forfettario di 5.000 euro lordi in totale. Infine, per l'impegno alla effettuazione dei test sui campioni biologici svolti presso il laboratorio analisi dell'IRCCS San Matteo di Pavia è stato calcolato un costo forfettario di 7.000 euro lordi in totale.

### 3.4 Budget per voce di spesa

Voce di spesa	Importi (€)	Importi finanziati dal CNS per attività dei partner (€)	Importi finanziati dal CNS per attività del CNS (€)	Importi finanziati da terzi (€)
01 - Personale	71.000 €	71.000 €		
02 - Missioni				
03 - Apparecchiature: <input type="checkbox"/> Acquisto <input type="checkbox"/> Noleggio				
04 - Materiale d'uso (specificare) .....				
05 - Organizzazione eventi	6.000 €		6.000 €	
06 - Formazione Personale				
07 - Altre tipologie di spese: organizzazione riunioni di coordinamento/monitoraggio	2.000 €		2.000 €	
08 - <i>Overhead</i> (costi indiretti)	14.200 €	14.200 €		
<b>Totale complessivo</b>	<b>93.200 (oltre IVA)</b>	<b>85.200 €</b>	<b>8.000 €</b>	



**BIBLIOGRAFIA**

- |    |   |
|----|---|
| 1  | Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) consultabile all'indirizzo <a href="https://www.malattierare.gov.it/">https://www.malattierare.gov.it/</a> . Ultimo accesso 10 novembre 2022.   |
| 2  | Osservatorio Malattie Rare consultabile all'indirizzo <a href="https://www.osservatoriomalattierare.it">https://www.osservatoriomalattierare.it</a> . Ultimo accesso 10 novembre 2022.  |
| 3  | Analisi della domanda di medicinali plasmaderivati in Italia. 2020. Rapporti Istisan 21 13 IT.  |
| 4  | Santangelo S, Scarlata S, Poeta ML, Bialas AJ, Paone G, Incalzi RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Perspective from Genetics to Diagnosis and Therapeutic Approaches. <i>Curr Med Chem</i> . 2017;24(1):65-90. doi: 10.2174/0929867324666161118125827. PMID: 27855621.   |
| 5  | Blanco I, Lara B, de Serres F. Efficacy of alpha1-antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2011 Apr 12; 6:14. doi: 10.1186/1750-1172-6-14.   |
| 6  | de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. <i>Monaldi Arch Chest Dis</i> . 2007 Dec;67(4):184-208. doi: 10.4081/monaldi.2007.476. PMID: 18309698.   |
| 7  | Köhnlein T, Janciauskiene S, Welte T. Diagnostic delay and clinical modifiers in alpha-1 antitrypsin deficiency. <i>Ther Adv Respir Dis</i> . 2010 Oct;4(5):279-87. doi: 10.1177/1753465810376407. Epub 2010 Jul 26. PMID: 20660539.  |
| 8  | Scarlata S, Santangelo S, Ferrarotti I, Corsico AG, Ottaviani S, Finamore P, Fontana D, Miravittles M, Incalzi RA. Electrophoretic $\alpha$ 1-globulin for screening of $\alpha$ 1-antitrypsin deficient variants. <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2020 Oct 25;58(11):1837-1845. doi: 10.1515/cclm-2020-0071. PMID: 32324154.  |
| 9  | Ferrarotti I, Poplawska-Wisniewska B, Trevisan MT, Koepke J, Dresel M, Koczulla R, Ottaviani S, Baldo R, Gorrini M, Sala G, Cavallon L, Welte T, Chorostowska-Wynimko J, Luisetti M, Janciauskiene S. How Can We Improve the Detection of Alpha1-Antitrypsin Deficiency? <i>PLoS One</i> . 2015 Aug 13;10(8): e0135316. doi: 10.1371/journal.pone.0135316. PMID: 26270547; PMCID: PMC4536179. |
| 10 | Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. <i>Eur Respir J</i> . 2017 Nov 30;50(5): 1700610.                                   |

**ALLEGATI**

**1 Cronoprogramma**

**Allegato 1 - CRONOPROGRAMMA PROGETTO VERSIONE 18 MESI**

FASI, ATTIVITÀ E DELIVERABLE PREVISTI		MESI																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
FASE 1	Identificazione ed estrapolazione da base dati informatica della popolazione dei pazienti potenzialmente eleggibili per lo screening e il counseling genetico	█	█	█	█	█	█	█	█										
	Attività A1.1	█																	
	Attività A1.2		█																
	Attività A1.3			█															
	Attività A1.4				█														
	Attività A1.5					█													
	Deliverable D1.1			█															
	Deliverable D1.2				█														
	Deliverable D1.3						█												
	Deliverable D1.4							█											
FASE 2	Presenza in carico pneumologica, valutazione clinica e funzionale								█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
	Attività A2.1									█	█								

FASI, ATTIVITÀ E DELIVERABLE PREVISTI	MESI																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Attività A2.2																		
Attività A2.3																		
Attività A2.4																		
Attività A2.5																		
Deliverable D2.1																		

**ALLEGATO B - RENDICONTO CONTABILE FINALE (DA PRESENTARE DOPO LA SCADENZA DELL'ACCORDO)**

<b>Ente:</b> .....	
<b>Progetto:</b> .....	
<b>Finanziamento €</b>	<b>Responsabile Prof. Simone Scarlata Scientifico:</b>

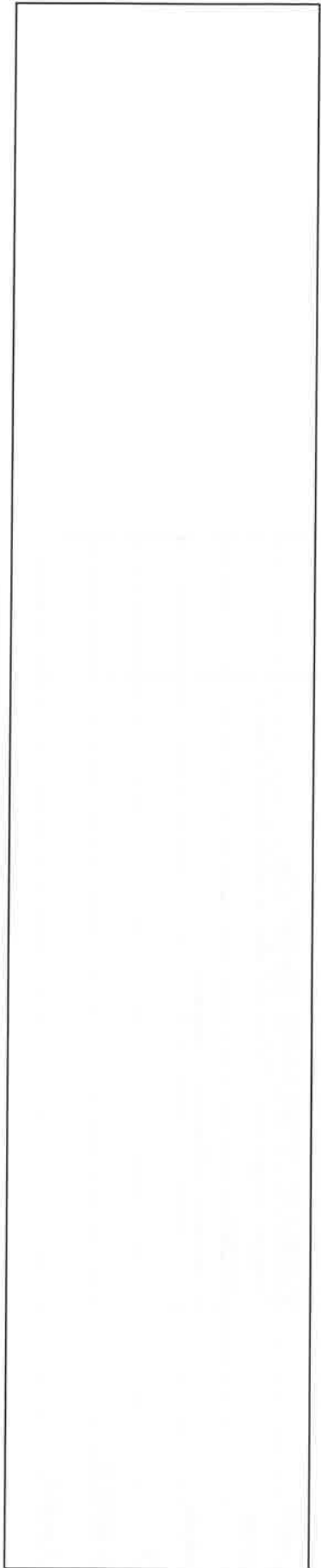
ELENCO ANALITICO SPESE			
N.	Data	Creditore	Causale
1			Importo €
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

10				
11				
12				
13				
14				
15				
28				
29				
30				
<b>TOTALE €</b>				

<b>RIEPILOGO PER CATEGORIE (CFR. CON PIANO ECONOMICO-FINANZIARIO APPROVATO)</b>		
<b>Categoria</b>	<b>Oggetto</b>	<b>Totale €</b>
<b>Acquisti beni e servizi</b>	Inventariabili (1)	
	Non inventariabili (1)	
<b>Convegni</b>	Publicazioni / Organizzazione convegni, ecc.	
<b>Missioni</b>	Viaggio e soggiorno in Italia e all'Estero e quote di iscrizione a convegni	
<b>Personale</b>	Ricercatori, collaboratori, operatori	
<b>Altro</b>		
<b>Spese generali</b>		
<b>TOTALE €</b>		

\*spesa autorizzata dal CNS. Deve essere rendicontata e corredata da copia della documentazione probante.

(1) **Descrizione**





**Il Responsabile Scientifico**

**(Prof. Simone Scarlata)**



**Il Vice-Direttore Scientifico**

**(Prof. Umile Casella Longo)**



**Visto, si approva**  
**Il Direttore**

**Centro Nazionale Sangue**

**(Dott. Vincenzo De Angelis)**

---



