

**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 Lazio** e il Principal Investigator della ricerca **CARMINE DARIO VIZZA**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Rare (MR)** con codice progetto **PNRR-MR1-2022-12376879**, dal titolo **Relevance of comorbidities in PAH in the networking setting: a step forward for precision medicine**;

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. **Massimo Annichiarico** in qualità di legale rappresentante del **Regione Lazio**, codice fiscale **80143490581** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **CARMINE DARIO VIZZA** (codice fiscale **VZZCMN59H16H501K**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MR1-2022-12376879** dal titolo **Relevance of comorbidities in PAH in the networking setting: a step forward for precision medicine**

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 Lazio** codice fiscale **80143490581**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **CARMINE DARIO VIZZA**, codice fiscale **VZZCMN59H16H501K**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MR1-2022-12376879** dal titolo **Relevance of comorbidities in PAH in the networking**

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

5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **440.000,00€** (Euro **quattrocentoquarantamila/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

Art. 8 Valutazione finale

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

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

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

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

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

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

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

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

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Massimo Annichiarico**, codice fiscale **NNCMSM58P10L049H**
(Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **CARMINE DARIO VIZZA**, codice fiscale **VZZCMN59H16H501K**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

1 - General information

Project code: PNRR-MR1-2022-12376879

Project topic: B1) Malattie rare: sostegno e potenziamento delle infrastrutture necessarie a sostenere la ricerca

Applicant Institution: Lazio

PI / Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Istitution that perform as UO for UO1: Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracicvascular and organ transplant surgery

Call section: Malattie Rare

Proposal title: Relevance of comorbidities in PAH in the networking setting: a step forward for precision medicine

Duration in months: 24

MDC primary: Cardiologia-Pneumologia

MDC secondary: Cardiologia-Pneumologia

Project Classification IRG: Cardiovascular and Respiratory Sciences

Project Classification SS: Respiratory Sciences Small Business Activities -ZRRS

Project Keyword 1: Respiratory diseases and syndromes, including, but not limited to pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases, asthma, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cystic fibrosis, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), sleep breathing disorders, and dysplasia and hyperplasia derived from environmental or occupational lung exposure.

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Project total financing request to the MOH: € 440.000

Free keywords: pulmonary arterial hypertension, comorbidities, risk factors, right heart remodeling, precision medicine, heart failure

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'.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Lazio	Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

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

Real life registries have recognized that comorbidities are progressively increasing in pulmonary arterial hypertension (PAH). The effect of targeted therapies on PAH is heterogeneous, but the relevance of comorbidities on patients' treatment response is not clear.

We will evaluate a retrospective and a prospective cohort of patients with idiopathic or scleroderma-associated PAH to better understand the relevance of comorbidities in terms of treatment response, using clinical and hemodynamic data. Furthermore, endothelial cells (ECs) isolated from patients' pulmonary artery blood will allow to identify the mechanisms by which pulmonary ECs convey instructive and inductive signals that lead to PAH response to treatment in the presence of comorbidities.

Combining electronic health records with new technologies-generated data may help target limited resources to patients more suitable to respond to treatment, in accordance to a key requirement for care delivery in rare diseases.

(European Commission, Directorate-General for Research and Innovation, Rare diseases : a major unmet medical need, Publications Office, 2017, <https://data.europa.eu/doi/10.2777/749056>).

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

Yes

2 - Participants & contacts



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracicvascular and organ transplant surgery	05865511009	Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery	Coordinating Unit		X
2 - Toscana	80003670504	University of Pisa/ Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology of Critical Sciences	Second Unit		
3 - Campania	06798201213	Monaldi University Hospital/ Department of Cardiology, UOS Cardiocirculatory Management of Pulmonary Hypertension	Third Unit	X	X
4 - Sardegna	02268260904	Sassari University Hospital/ Department of Clinical and Interventional Cardiology	Fourth Unit	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - BADAGLIACCA ROBERTO	Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracicvascular and organ transplant surgery	Principal Research Collaborator
2 - MADONNA ROSALINDA	Toscana	Principal Research Collaborator
3 - D'ALTO MICHELE	Campania	Principal Research Collaborator
4 - ARGIENTO PAOLA	Campania	Principal Research Collaborator
5 - Casu Gavino	Sardegna	Principal Research Collaborator
6 Under 40 - Papa Silvia	Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracicvascular and organ transplant surgery	Principal Research Collaborator
7 Under 40 - Sanna Giuseppe Damiano	Sardegna	Principal Research Collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - BADAGLIACCA ROBERTO	X			27/07/1973	M
2 - MADONNA ROSALINDA				02/03/1970	F
3 - D'ALTO MICHELE				24/01/1965	M
4 - ARGIENTO PAOLA				18/01/1979	F
5 - Casu Gavino				24/03/1961	M
6 Under 40 - Papa Silvia				08/09/1983	F
7 Under 40 - Sanna Giuseppe Damiano				10/12/1983	M

Responsible who requests CE authorization: VIZZA CARMINE DARIO



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

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 - FILOMENA DOMENICO	Campania	25/12/1991	M	Additional Research Collaborator	MD, Cardiologist	PhD Student, "La Sapienza" University of Rome
1 - scoccia gianmarco	Campania	13/03/1992	M	Additional Research Collaborator	MD	Specializing in Cardiology in "La Sapienza" University of Rome

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: viale del Policlinico 155, Roma, 00161, Italia

PEC: protocollo@pec.policlinicoumberto1.it

Operative Unit Number 2:

Address: via Paradisa, Pisa, 56124, Italia

PEC: dam@pec.unipi.it

Operative Unit Number 3:

Address: via Leonardo Bianchi, Napoli, 80131, Italia

PEC: ospedalideicolli@pec.it

Operative Unit Number 4:

Address: Via Enrico de Nicola 1, Sassari, 07100, Italia

PEC: gavicasu@pec.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: 1

PEC: 1



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: VIZZA

First Name: CARMINE DARIO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 16/06/1959

Place of Birth: Roma

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

Scopus Author Id:7003962691

ORCID ID:0000-0002-3540-4983

RESEARCH ID:AAC-5540-2020

Contact address

Current organisation name: Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracicvascular and organ transplant surgery

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery

Street: Viale del Policlinico 155

Postcode / Cedex: 00155

Town: Roma

Phone:+393358307644

Phone 2: 3358307644

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"La Sapienza" University of Rome	Specialization / Specializzazione	Respiratory Diseases	1996	1999
"La Sapienza" University of Rome	Specialization / Specializzazione	Cardiovascular Sciences	1983	1987
"La Sapienza" University of Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1977	1983

Personal Statement:

Aims:

- To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.
- To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities.
- To create a biobank of patients pulmonary artery blood samples.

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection, management, analysis and interpretation; blood sample collection.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
"La Sapienza" University of Rome	School of Medicine and Dentistry	Post-graduate School of Cardiovascular Disease	Director	2022	2022
"La Sapienza" University of Rome	School of Medicine and Dentistry	Department of Cardiovascular diseases	Full Professor	2021	2022
Policlinico Umberto I Hospital of Rome	DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery; Department of Cardiovascular diseases	UOD Pulmonary Vascular Diseases	Director	2017	2019
Italian Pulmonary Hypertension Network	Italian Pulmonary Hypertension Network	Italian Pulmonary Hypertension Network	Founder and President	2014	2022
"La Sapienza" University of Rome	School of Medicine and Dentistry	Cardiovascular Sciences	Associate Professor	2013	2021
"La Sapienza" University of Rome	Department of Cardiovascular diseases	Primary Pulmonary Hypertension Unit	Director	2006	2022
"La Sapienza" University of Rome	School of Medicine and Dentistry	Department of Cardiovascular Sciences	Assistant Professor	2001	2013
Policlinico Umberto I Hospital of Rome	DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery	Department of Cardiovascular diseases	Senior Cardiologist	1988	2022

Other awards and honors

Member of:

STEERING COMMITTEE "COMPERA REGISTRY": the largest registry in the world for pulmonary hypertension.

STEERING COMMITTEE "Evidence-based detection of CTEPH in patients with pulmonary embolism: risk ScOre evaluation and validation."

STEERING COMMITTEE "An italian multicenter prospective study on in pulmonary hypertension modality of death and validation of REVEAL risk score."

STEERING COMMITTEE: "Ultrasound right ventricular evaluation in pulmonary arterial hypertension".

Other CV informations

Italian Coordinator and PI of several international studies on pulmonary hypertension (TDE-PH-302, A1481243, A1481244, AC-055-302 PATENT-1, SERAPHIN, FREEDOM C, FREEDOM EV, AMBITION, RESPITE, REPLACE, ELEVATE, ZENITH)

Founder of the University Start-up MaCro-Life that supports the pianification and the activities for the approval of clinical studies and the dissemination of its results.

International Consultant and co-investigator of the "PHORA" Project: "A Clinical Decision Support Tool for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension". Project of NIH, in collaboration with Prof. Raymond Benza, Ohio State University.

Member of European Respiratory Society Task Force on the ¿Assessment of pulmonary exercise hemodynamics¿



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The impact of delayed treatment on 6-minute walk distance test in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis	Article	299-301	254	2018	10.1016/j.ijcard.2017.12.016	29254882	9	F
Imaging risk in pulmonary arterial hypertension	Article	NOT_FOUND	56	2020	10.1183/13993003.02313-2020	32973075	4	L
The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension	Article	306-314	38	2019	10.1016/j.healun.2018.11.015	30581051	14	L
The importance of right ventricular evaluation in risk assessment and therapeutic strategies: Raising the bar in pulmonary arterial hypertension	Article	183-189	301	2020	10.1016/j.ijcard.2019.10.043	31806280	28	L
Clinical implications of idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes defined by cluster analysis	Article	310-320	39	2020	10.1016/j.healun.2019.12.012	32061507	13	L
The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension	Article	306-314	38	2019	10.1016/j.healun.2018.11.015	30581051	14	L
Usefulness of Adding Echocardiography of the Right Heart to Risk-Assessment Scores in Prostanoid-Treated Pulmonary Arterial Hypertension	Article	2054-2056	13	2020	10.1016/j.jcmg.2020.04.005	32563644	6	L
Aggressive Afterload Lowering to Improve the Right Ventricle A New Target for Medical Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension?	Article	751-760	205	2022	10.1164/rccm.202109-2079PP	34905704	0	F
Right Ventricular Strain Curve Morphology and Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	Article	162-172	14	2021	10.1016/j.jcmg.2020.08.017	33129726	6	L
Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension	Article	484-492	203	2021	10.1164/rccm.202004-1006OC	32857597	14	L
Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA)	Article	678-689	160	2021	10.1016/j.chest.2021.02.012	33581097	8	F
Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Article	195-205	37	2018	10.1016/j.healun.2017.09.026	NOT_FOUND	26	L
Influence of various therapeutic strategies on right ventricular morphology, function and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension	Article	365-375	37	2018	10.1016/j.healun.2017.08.009	28912026	30	L
Right ventricular dyssynchrony and exercise capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Article	NOT_FOUND	49	2017	10.1183/13993003.01419-2016	28572119	30	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial	Article	166-174	36	2017	10.1016/j.healun.2016.04.010	27329400	47	L
Right ventricular remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Adaptive versus maladaptive morphology	Article	395-403	34	2015	10.1016/j.healun.2014.11.002	25499139	45	L
Right intraventricular dyssynchrony in idiopathic, heritable, and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension: Clinical impact and reversibility	Article	642-652	8	2015	10.1016/j.jcmg.2015.02.009	25981504	62	L
Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation	Article	819-825	162	2000	10.1164/ajrccm.162.3.9910102	10988089	86	F
Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease	Article	576-583	113	1998	10.1378/chest.113.3.576	9515827	242	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.**	
Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA)	Article	678-689	160	2021	10.1016/j.chest.2021.02.012	33581097	8	
Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension	Article	484-492	203	2021	10.1164/rccm.202004-1006OC	32857597	14	
Clinical implications of idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes defined by cluster analysis	Article	310-320	39	2020	10.1016/j.healun.2019.12.012	32061507	13	
The impact of delayed treatment on 6-minute walk distance test in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis	Article	299-301	254	2018	10.1016/j.ijcard.2017.12.016	29254882	9	
Right ventricular dyssynchrony and exercise capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Article	NOT_FO UND	49	2017	10.1183/13993003.01419-2016	28572119	30	
Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial	Article	166-174	36	2017	10.1016/j.healun.2016.04.010	27329400	47	
Right intraventricular dyssynchrony in idiopathic, heritable, and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension: Clinical impact and reversibility	Article	642-652	8	2015	10.1016/j.jcmg.2015.02.009	25981504	62	
Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation	Article	819-825	162	2000	10.1164/ajrccm.162.3.9910102	10988089	86	
Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease	Article	576-583	113	1998	10.1378/chest.113.3.576	9515827	242	

** Autocertificated



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
"Progetti di Ricerca Grandi- Progetti Grandi", "La Sapienza" University of Rome	"La Sapienza" University of Rome	2021	A computational model to simulate the hemodynamic effects of right ventricular failure in patients with pulmonary arterial hypertension	Coordinator	73.787,00	RG12117A86F2D532
AIPO	"La Sapienza" University of Rome	2020	Studio SPHERIC-1	Coordinator	15.791,00	()
Novartis	"La Sapienza" University of Rome	2019	Studio IMPRES prot. CQTI571A2301	Coordinator	19.570,00	CQTI571A2301
Studio BAY 63-2521/12935 PATENT-2	"La Sapienza" University of Rome	2017	Studio BAY 63-2521/12935 PATENT-2	Coordinator	81.596,00	()
Bayer S.p.A	"La Sapienza" University of Rome	2015	Studio RESPITE prot. BAY63-2521/16719	Coordinator	47.029,00	prot. BAY63-2521/16719
United Therapeutics (C.R.O. ICON Clinical Research	"La Sapienza" University of Rome	2013	Studio TDE-PH-304	Coordinator	26.110,00	()
United Therapeutics (CRO P.R.A. SRL)	"La Sapienza" University of Rome	2012	Studio TDE-PH-311	Coordinator	29.481,00	()
University Grant "La Sapienza" University of Rome	"La Sapienza" University of Rome	2006-2008	"Correlation between endothelin 1 (ET-1) plasma levels and clinical efficacy of bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension"	Coordinator	5.000,00	C26F06CBLY
Bayer S.p.A	"La Sapienza" University of Rome	2011	prot. BAY63-2521/16097	Coordinator	4.000,00	prot. BAY63-2521/16097
Ministero della Salute, RICERCA FINALIZZATA 2009	"La Sapienza" University of Rome	2010-2015	Right ventricular adaptation in pulmonary arterial hypertension: the interplay between shape and myocardial injury	Coordinator	222.950,00	RF-2009-1546787



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.3 CO-PI Profile

Last Name: BADAGLIACCA

First Name: ROBERTO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 27/07/1973

Place of Birth: Roma

Official H index (Scopus or Web of Science): 27.0

Scopus Author Id:7801601632

ORCID ID:0000-0002-7887-5961

RESEARCH ID:ADW-8135-2022

Contact address

Current organisation name: Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracicvascular and organ transplant surgery

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery

Street: Viale del Policlinico 155

Postcode / Cedex: 00161

Town: roma

Phone:00393393794079

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"La Sapienza" University of Rome	PhD	Cardiovascular Sciences	2002	2006
"La Sapienza" University of Rome	Specialization / Specializzazione	Cardiology	1998	2002
"La Sapienza" University in Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1992	1998

Personal Statement:

Aims:

- To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.
- To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities.
- To create a biobank of patients pulmonary artery blood samples.

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection, management, analysis and interpretation; blood sample collection.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Interdisciplinary Network of the International Society of Heart and Lung Transplantation	Pulmonary Vascular Disease (PAH & CTEPH) Interdisciplinary Network	Consensus Statement on Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension	Task Force Member	2020	2022
National Institute of Health (NIH)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	The PHORA Project (Pulmonary Hypertension Outcomes Risk Assessment): A Clinical Decision Support Tool for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension	core-Lab for centralized reading of the echocardiographic testing of the United States Pulmonary Hypertension Scientific Registry (USPHSR)	Co-Chair	2021	2022
iPHNET (Italian Pulmonary Hypertension Network)	Steering Committee	Steering Committee	Member	2014	2022
"La Sapienza" University of Rome	international PhD Program on Cardio-Thoracic-Vascular Pathophysiology and Imaging	international PhD Program on Cardio-Thoracic-Vascular Pathophysiology and Imaging	Academic Board Member	2021	2022
"La Sapienza" University of Rome	Scientific Committee for research funding allocation	research funding allocation	Member	2020	2022
"La Sapienza" University of Rome	Faculty of Medicine and Dentistry	Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences	Assistant Professor	2011	2021
European Society of Cardiology and European Respiratory Society	Task Force for 2022 Guidelines	"Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension" Guidelines	Task Force Member	2021	2022
European Society of Cardiology	ESC Working Group on Pulmonary Circulation & Right Ventricular Function	ESC Working Group on Pulmonary Circulation & Right Ventricular Function	Nucleus Member	2020	2022
"La Sapienza" University of Rome	Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences	Pulmonary Arterial Hypertension Unit	Associate Director	2006	2022
"La Sapienza" University of Rome	Faculty of Medicine and Dentistry	Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences	Associate Professor	2021	2022

Other awards and honors

- top-1% rated expert in Right Venticular Dysfunction in the world during the years 2010-2020, according to the expertscape's PubMed-based algorithms.
- top-1% rated expert in Pulmonary Arterial Hypertension in the world during the years 2010-2020, according to the expertscape's PubMed-based algorithms.
- Oxford International Best Researcher Award" by Oxford Research News in association with ISSN (International Society for Scientific Network) Awards. 28 Feb 2022.

Other CV informations

My research experience has culminated in the inclusion in the Nucleus of the ESC Working Group on Pulmonary Circulation & Right Ventricular Function.

I've been also included as a Task Force Member of the most important Guidelines Committees in PAH: Guidelines for the "Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension" for the European Society of Cardiology and



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Lazio	Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

European Respiratory Society (2020-2022); Consensus Statement on "Peri-operative Management of Patients with Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure Undergoing Surgery" for the International Society of Heart and Lung Transplantation (2020-2022); Consensus Statement on "Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension" for the International Society of Heart and Lung Transplantation (2022).

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Usefulness of Adding Echocardiography of the Right Heart to Risk-Assessment Scores in Prostanoid-Treated Pulmonary Arterial Hypertension	Article	2054-2056	13	2020	10.1016/j.jcmg.2020.04.005	32563644	6	F
The overloaded right heart and ventricular interdependence	Review	1474-1485	113	2017	10.1093/cvr/cvx160	28957537	92	L
The Right Heart-Pulmonary Circulation Unit: Physiopathology	Review	237-245	14	2018	10.1016/j.hfc.2018.02.001	29966623	8	L
The growing role of echocardiography in pulmonary arterial hypertension risk stratification: The missing piece	Article	1-9	10	2021	10.3390/jcm10040619	NOT_FOUND	7	L
Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Article	195-205	37	2018	10.1016/j.healun.2017.09.026	NOT_FOUND	26	F
Right ventricular dyssynchrony and exercise capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Article	NOT_FOUND	49	2017	10.1183/13993003.01419-2016	28572119	30	F
Imaging risk in pulmonary arterial hypertension	Article	NOT_FOUND	56	2020	10.1183/13993003.02313-2020	32973075	4	F
The overloaded right heart and ventricular interdependence	Review	1474-1485	113	2017	10.1093/cvr/cvx160	28957537	92	L
The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension	Article	306-314	38	2019	10.1016/j.healun.2018.11.015	30581051	14	F
Clinical implications of idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes defined by cluster analysis	Article	310-320	39	2020	10.1016/j.healun.2019.12.012	32061507	13	F
Diabetic Cardiomyopathy Progression is Triggered by miR122-5p and Involves Extracellular Matrix: A 5-Year Prospective Study	Article	1130-1142	14	2021	10.1016/j.jcmg.2020.10.009	33221242	9	L
Right Ventricular Strain Curve Morphology and Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	Article	162-172	14	2021	10.1016/j.jcmg.2020.08.017	33129726	6	F
Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension and COVID-19: Friend or foe?	Article	729-730	39	2020	10.1016/j.healun.2020.04.007	32360293	12	F
Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension	Article	484-492	203	2021	10.1164/rccm.202004-1006OC	32857597	14	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The importance of right ventricular evaluation in risk assessment and therapeutic strategies: Raising the bar in pulmonary arterial hypertension	Article	183-189	301	2020	10.1016/j.ijcard.2019.10.043	31806280	28	F
Influence of various therapeutic strategies on right ventricular morphology, function and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension	Article	365-375	37	2018	10.1016/j.healun.2017.08.009	28912026	30	F
Right ventricular remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Adaptive versus maladaptive morphology	Article	395-403	34	2015	10.1016/j.healun.2014.11.002	25499139	45	F
Right ventricular dyssynchrony in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Determinants and impact on pump function	Article	381-389	34	2015	10.1016/j.healun.2014.06.010	25087105	40	F
Right intraventricular dyssynchrony in idiopathic, heritable, and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension: Clinical impact and reversibility	Article	642-652	8	2015	10.1016/j.jcmg.2015.02.009	25981504	62	F
The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension	Article	306-314	38	2019	10.1016/j.healun.2018.11.015	30581051	14	F

* 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
Investigator-Initiated Study with funding from Pharmaceutical Companies	"La Sapienza" University of Rome	2019-2021	Retrospective clinical database review (01/1998 - 12/2019) of PAH patients treated with parenteral prostanoids to characterize those patients with higher PVR reduction.	Coordinator	50.000,00	()
Investigator-Initiated Study with funding from Pharmaceutical Companies	"La Sapienza" University of Rome	2018-2021	Dropout Pulmonary Arterial Hypertension patients treated with parenteral prostanoids: clinical characteristics and follow-up.	Coordinator	30.000,00	(CE 4902)
Investigator-Initiated Study with funding from Pharmaceutical Companies	"La Sapienza" University of Rome	2017-2021	Parenteral Prostanoids in PAH: Instructions for Complete Benefits	Coordinator	50.000,00	(ID: 39AB01FC-137C-4E09-80C3-13D547D2F27F)
University Research Grant, "La Sapienza" University of Rome	"La Sapienza" University of Rome	2019-2021	Validation of a New Specific Activity Scale for Assessing Cardiovascular Functional Class in Pulmonary Arterial Hypertension: advantages in prognostic stratification.	Coordinator	25.000,00	(protocol n. RG118164367CF3999)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University Research Grant, "La Sapienza" University of Rome	"La Sapienza" University	2018-2021	"Valutazione morfologica e funzionale del ventricolo destro nell'ipertensione polmonare: studio dell'adattamento ventricolare in fase pre-clinica e ruolo nella stratificazione prognostica del paziente."	Coordinator	75.000,00	(Delibera S.A. n. 340/18).



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: MADONNA

First Name: ROSALINDA

Last name at birth: MADONNA

Gender: F

Title: Principal Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 02/03/1970

Place of Birth: Guardigliere

Official H index (Scopus or Web of Science): 39.0

Scopus Author Id:6701374187

ORCID ID:0000-0001-6455-2777

RESEARCH ID:A-7946-2016

Contact address

Current organisation name: Toscana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: University of Pisa/
Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology of
Critical Sciences

Street: Via Paradisa

Postcode / Cedex: 56124

Town: Pisa

Phone:+393206953983

Phone 2: 0872910141

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"G. D'Annunzio" University of Chieti	PhD	Department of Cardiovascular Diseases	1999	2003
"G. D'Annunzio" University of Chieti	Specialization / Specializzazione	Department of Cardiovascular Diseases	2003	2007
“G. d’Annunzio” University of Chieti	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1992	1998

Personal Statement:

Aims
 To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.
 To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities.
 To create a biobank of patients pulmonary artery blood samples linked in an informatic network.

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, follow-up; echocardiographic and right heart catheterization assessment; data collection; blood sample collection.

The center will identify the specific population of pulmonary artery endothelial cells (ECs), producing the AFs, as well as the nature of these angiocrine molecules, from human samples of pulmonary artery blood.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Lazio	Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Italian Society of Cardiology	Cardiology	Cardiology	Research Fellow	2009	2010
Italian Society of Cardiology	Cardiology	Cardiology	Research Fellow	2006	2007
Cisanello University Hospital Pisa, Italy	Cardiology Unit	Center of Pulmonary Hypertension	Consultant Cardiologist	2019	2022
University of Pisa, Italy	Department of Department of Surgical, Medical, Molecular and Critical Area Pathology	Department of Department of Surgical, Medical, Molecular and Critical Area Pathology	Assistant Professor	2019	2022
University of Texas Medical School	Cardiology Division	Internal Medicine	Adjunct Assistant Professor	2009	2022
“G. d’Annunzio” University of Chieti	University Cardiology Division	Department of Cardiovascular Diseases	Honorary Researcher	2011	2019
“SS. Annunziata” University Hospital, Chieti	Cardiology Division	Center of Pulmonary Hypertension	Consultant Cardiologist	2012	2019
Texas Heart Institute, Houston (TX)	Department of Cardiovascular Diseases	Department of Cardiovascular Diseases	Research Scientist (Assistant Professor equivalent, full Employee)	2009	2011

Other awards and honors

Young Investigator Award (2003, The International Society of Thrombosis and Haemostasis); Award for Outstanding Research by an Early Career Investigator (2009, AHA); Scholar in Cardiology (2012, Italian Society of Cardiology); Cover winner of Circulation Research (2013;); Laurea "Doctor Honoris Causa", Semmelweis University, Budapest, Hungary (2019); Best abstract award (2020, Italian Society of Cardiology; Top reviewer award for European Heart Journal (2021)

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Incyte Biosciences Italy S.R.L	Center of Aging "G. D'Annunzio" University of Chieti	2009	"Novel molecular and cellular pathophysiological mechanisms of Ponatinib-induced cardiovascular noxiousness"	Coordinator	90.000,00	()
Bristol Meyer Squibb Italia	Center of Aging "G. D'Annunzio" University of Chieti	2008	Prot. 20421/2008	Collaborator	50.000,00	Prot. 20421/2008
Cariplo	Center of Aging "G. D'Annunzio" University of Chieti	2011	CARIPLO, Ricerca Scientifica in ambito biomedico	Collaborator	120.000,00	2011-0566
PRIN (Programma di ricerca di interesse nazionale)	Center of Aging "G. D'Annunzio"	2006	prot. 2010YK7Z5K_007 and prot. 2006 064859_003	Collaborator	117.000,00	prot. 2010YK7Z5K_007 and prot. 2006 064859_003
National Institutes of Health (NIH), The University of Louisville’s Institute of Molecular Cardiology	The University of Louisville’s Institute of Molecular Cardiology	2009-2013	COBRE	Collaborator	5.000.000,00	()



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: D'ALTO

First Name: MICHELE

Last name at birth: D'Alto

Gender: M

Title: Principal Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 24/01/1965

Place of Birth: Polla

Official H index (Scopus or Web of Science): 32.0

Scopus Author Id:55927669100

ORCID ID:0000-0001-5729-1038

RESEARCH ID:L-5422-2016

Contact address

Current organisation name: Campania

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Monaldi University Hospital/ Department of Cardiology, UOS Cardiocirculatory Management of Pulmonary Hypertension

Street: 6, Tino di Camaino

Postcode / Cedex: 80128

Town: Napoli

Phone:+393482835864

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"L. Vanvitelli" University of Naples	PhD	Cardio-respiratory Science	1999	2003
"Federico II" University of Naples	Specialization / Specializzazione	Department of Cardiovascular Diseases	1990	1994
"Federico II" University of Naples	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1984	1990

Personal Statement:

Aims

To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.

To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities.

To create a biobank of patients pulmonary artery blood samples linked in an informatic network.

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection and interpretation; blood sample collection

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
¿L. Vanvitelli¿ University of Naples, Monaldi Hospital	Department of Cardiovascular Diseases	Pulmonary Hypertension Unit	Head	2010	2022
"Freeman Hospital" Newcastle, UK	Department of Cardiovascular Diseases	Department of Cardiovascular Diseases	Research Fellow	2007	2008
"L. Vanvitelli" University of Naples	Department of Cardiovascular Diseases	School of Cardiology	Professor	2008	2022
Monaldi Hospital of Naples	Department of Cardiology	Cardiology Unit	Consultant Cardiologist	2002	2022

Other awards and honors

Awarded research at 67° NATIONAL CONGRESS OF THE ITALIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (Best clinical research on congenital heart disease and pulmonary hypertension)

-Awarded research (MODERATED POSTER AWARD) by European Society of Cardiology (ESC) "Outstanding scientific work" on diastolic function (2014), ESC Congress.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute, Bando Ricerca Finalizzata 2016	"L. Vanvitelli" University of Naples, Monaldi Hospital	2016	¿Choosing Wisely" in Pulmonary Arterial Hypertension: redefining current screening, follow-up and prognostic procedures in patients with Pulmonary Arterial Hypertension	Coordinator	50.000,00	GR-2016-02364727.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: ARGIENTO

First Name: PAOLA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 18/01/1979

Place of Birth: Napoli

Official H index (Scopus or Web of Science): 23.0

Scopus Author Id: 16300687100

ORCID ID: 0000-0002-4004-5137

RESEARCH ID: K-7313-2016

Contact address

Current organisation name: Campania

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Monaldi University Hospital/ Department of Cardiology, UOS
Cardiocirculatory Management of Pulmonary Hypertension

Street: A.O.deiColli

Postcode / Cedex: 80024

Town: Napoli

Phone: +393349441670

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"Luigi Vanvitelli" University of Naples	PhD	Cardio-respiratory Science Department	2007	2010
"Luigi Vanvitelli" University of Naples	Specialization / Specializzazione	Department of Cardiovascular Diseases	2003	2007
"Luigi Vanvitelli" University of Naples	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1997	2003

Personal Statement:

Aims
 To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription;
 To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities;
 To create a ζ biobank ζ of patients pulmonary artery blood samples linked in an informatic network.

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients ζ follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection and interpretation; blood sample collection.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Universite Libre de Bruxelles (Bruxelles, Belgium)	Cardiology Division	Department of Pulmonary Hypertension Heart failure	Research Fellow	2008	2009
"Luigi Vanvitelli" University of Naples	Cardiology Unit	Department of Pediatric Cardiology	Consultant Cardiologist	2019	2022
"Luigi Vanvitelli" University of Naples	Medicine and Surgery	Cardio-Respiratory Science Department	Professor	2017	2022

Other awards and honors

Winner of the first prize for "Young Investigator Award" with a project entitled 'Exercise Stress Echocardiography for the Study of the Pulmonary Circulation', presented at the "American College of Chest Physicians (ACCP) annual meeting, CHEST (2009)

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute - Bando Ricerca finalizzata 2016	"Luigi Vanvitelli" University of Naples	2016	Choosing Wisely" in Pulmonary Arterial Hypertension: redefining current screening, follow-up and prognostic procedures in patients with Pulmonary Arterial Hypertension	Collaborator	1,00	GR-2016-02364727



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Casu

First Name: Gavino

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 24/03/1961

Place of Birth: Sassari

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

Scopus Author Id:6701318385

ORCID ID:0000-0001-9923-9473

RESEARCH ID:AEF-4085-2022

Contact address

Current organisation name: Sardegna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Sassari University Hospital/ Department of Clinical and Interventional Cardiology

Street: Via E. de Nicola 1

Postcode / Cedex: 07100

Town: Sassari

Phone:+393356623601

Phone 2: 0784240236

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Sassari	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine	1989	2002
University of Sassari	Specialization / Specializzazione	Cardiovascular Diseases	1985	1989
University of Sassari	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicina and Surgery	1979	1985

Personal Statement:

Aims
 To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.
 To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities
 To create a ζ biobank ζ of patients pulmonary artery blood samples linked in an informatic network

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients ζ follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection and interpretation; blood sample collection.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University Hospital of Sassari	Complex Operational Unit for Clinical and Interventional Cardiology	Cardiology Departments	Director	2021	2022
Area Socio Sanitaria Locale (ASSL) Nuoro, IT	Area Socio Sanitaria Locale (ASSL) Nuoro	Area Socio Sanitaria Locale (ASSL) Nuoro	Substitute Director	2018	2019
San Francesco Hospital, Nuoro, IT	Clinical Governance and Research Department	Clinical Governance and Research Department	Head	2014	2022
San Francesco Hospital, Nuoro, IT	Department of Cerebro-Cardiovascular Diseases	Department of Cerebro-Cardiovascular Diseases	Director	2010	2014
San Francesco Hospital, Nuoro, IT	Cardiology Unit	Azienda Sanitaria Locale n° 3 Nuoro/ATS Sardegna-ASSL Nuoro San Francesco Hospital-Nuoro	Director	2009	2021

Other awards and honors

Member of the steering committee for: Horizon 2020 with projects: "Impact on the quality of life in patients and family members after diagnosis of cardiac canalopathy" and "iMOON (improving Management by echO cardiOgraphic assessment in pulmonary arterial hypertension)", CTEPH SOLUTION Study, the RIO-COPD Study, the RAMSES Study.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Sardinia Region	University of Sassari	2012	Epidemiology and genetics of sudden death in Sardinia and correlation with canalopathies". and its extension "Impact on the quality of life in patients and family members after diagnosis of cardiac canalopathy" Regional Law 7 August 2007, n. 7, "Promotion of scientific research and technological innovation in Sardinia"	Coordinator	500.000,00	Resolution no. 10858



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Papa

First Name: Silvia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: ITALIANA

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 08/09/1983

Place of Birth: Roma

Official H index (Scopus or Web of Science): 14.0

Scopus Author Id:44061627100

ORCID ID:0000-0001-8653-4035

RESEARCH ID:AAC-4662-2022

Contact address

Current organisation name: Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracicvascular and organ transplant surgery

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery

Street: Viale del Policlinico 155

Postcode / Cedex: 00161

Town: ROMA

Phone:3286928618

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"La Sapienza" University of Rome	PhD	Department of Cardiovascular Disease	2018	2022
"La Sapienza" University of Rome	Specialization / Specializzazione	Department of Cardiovascular Diseases	2012	2017
"La Sapienza" University of Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2002	2008

Personal Statement:

Aims:

- To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.
- To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities.
- To create a biobank of patients pulmonary artery blood samples.

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection, management, analysis and interpretation; blood sample collection.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Policlinico Umberto I Hospital of Rome	DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery	Department of Cardiovascular Diseases (COVID area)	Medical Doctor/Cardiologist	2020	2022
"La Sapienza" University of Rome Policlinico Umberto I Hospital	DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery	Department of Cardiovascular Diseases	PhD Student	2018	2022
"La Sapienza" University of Rome	Department of Cardiovascular Diseases	Centre of Pulmonary Hypertension and rare diseases	Research Fellowship	2017	2018
"La Sapienza" University of Rome	DAI cardio-thoracic-vascular and organ transplant surgery.	Department of Cardiovascular Diseases	Residency in Cardiology	2012	2017

Other awards and honors

- 2018:WINNER for the 10 best publications European Practicum on Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension
- WINNER for the 15 best publications (2019) and the 10 best abstracts (2018) at the Italian Society of Cardiology
- 2021:WINNER as Principal Investigator Research Projects - Sapienza University of Rome(n. AR22117A8A5B983B)
- Degree in Cardiovascular Magnetic Resonance Level 1, European Association of Cardiovascular Imaging of the European Society of Cardiology

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
"La Sapienza" University of Rome	"La Sapienza" University of Rome	2021	"Ruolo prognostico del test da sforzo cardiopolmonare in pazienti con Ipertensione Arteriosa Polmonare a Rischio Intermedio"	Coordinator	3.185,00	AR22117A8A5B983B



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Sanna

First Name: Giuseppe Damiano

Last name at birth: Sanna

Gender: M

Title: Principal Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 10/12/1983

Place of Birth: Sassari

Official H index (Scopus or Web of Science): 7.0

Scopus Author Id:57206429864

ORCID ID:0000-0002-3357-0961

RESEARCH ID:ACU-4645-2022

Contact address

Current organisation name: Sardegna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Sassari University Hospital/ Department of Clinical and Interventional Cardiology

Street: Via Enrico De Nicola

Postcode / Cedex: 07100

Town: Sassari

Phone:+393332925218

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Sassari	PhD	Biomedical Sciences	2013	2017
University of Sassari	Specialization / Specializzazione	Department of Cardiovascular Diseases	2009	2014
University of Sassari	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2002	2008

Personal Statement:

Aims
To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.
To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities

To create a „biobank“ of patients pulmonary artery blood samples linked in an informatic network
My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection and interpretation; blood sample collection.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Regione Autonoma Sardegna	ProgeNIA Study	ProgeNIA Study	Affiliate Researcher	2013	2022
AOU Sassari	Cardiology Unit	Cardiology Unit	Consultant Cardiologist	2014	2022
University of Sassari	SpR Cardiology	SpR Cardiology	Specialist Registrar	2009	2014

Other awards and honors

II° prize Clip Contest. S.I.E.C. Macroarea Centro, Pisa 19-20 September 2014

Prize for the best publication. SIC 80° Congresso Nazionale, Rome 14 December 2019

Fellowship at the Echocardiology lab of the Hammersmith Hospital (London, UK) (2012-2013)

Fellowship at the CMR Unit of the Heart Hospital (London, UK) (2014).

First edition of the Postgraduate Course in Heart Failure (PCHF) (London, UK). (2021)

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione Sardegna	University of Sassari	2020	Correlati clinici, biochimici e funzionali della miopatia atriale nei pazienti con artrite reumatoide.	Coordinator	7.000,00	n 36989
Regione Autonoma Sardegna	University of Sassari	2012	ProgeNIA study	Collaborator	3.000,00	CRP: 60661, CUP: J71J1200054000



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

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

Last Name: FILOMENA

First Name: DOMENICO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Additional Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 25/12/1991

Place of Birth: Taranto

Official H index (Scopus or Web of Science): 4.0

Scopus Author Id:57193747168

ORCID ID:0000-0002-1515-506X

RESEARCH ID:ACM-4953-2022

Contact address

Current organisation name: Campania

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Monaldi University Hospital/ Department of Cardiology, UOS Cardiocirculatory Management of Pulmonary Hypertension

Street: Viale del Policlinico, 155

Postcode / Cedex: 00161

Town: Roma

Phone:+393209569083

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"La Sapienza" University of Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2010	2016
"La Sapienza" University of Rome	Specialization / Specializzazione	Department of Cardiovascular Diseases	2017	2021

Personal Statement:

Aims:

- To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.
- To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities.
- To create a biobank of patients pulmonary artery blood samples.

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection, management, analysis and interpretation; blood sample collection.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
"La Sapienza" University of Rome	Department of Clinical, Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences	Department of Clinical, Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences	Research Fellow	2022	2022
"La Sapienza" University of Rome	Department of Clinical, Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences	Department of Clinical, Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences	PhD student	2021	2022

Other awards and honors

Excellent Graduate Award 2015/2016- *La Sapienza* University of Rome

Best Rapid Fire Abstract Presentation *ESC Preventive Cardiology* 2022

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University Research Grant "La Sapienza" University of Rome	"La Sapienza" University of Rome	2020	Valutazione delle forze emodinamiche intraventricolari in pazienti affetti da insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione in trattamento con Sacubitril/Valsartan.	Coordinator	1.600,00 ()	



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

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

Last Name: scoccia

First Name: gianmarco

Last name at birth:

Gender: M

Title: Additional Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 13/03/1992

Place of Birth: Roma

Official H index (Scopus or Web of Science): 3.0

Scopus Author Id:57201898244

ORCID ID:0000-0002-8761-0711

RESEARCH ID:AIC-6161-2022

Contact address

Current organisation name: Campania

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Monaldi University Hospital/ Department of Cardiology, UOS Cardiocirculatory Management of Pulmonary Hypertension

Street: piazzale aldo moro 5

Postcode / Cedex: 00185

Town: roma

Phone:+393389830063

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"La Sapienza" University of Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2012	2018

Personal Statement:

- Aims:
- To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription.
 - To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities.
 - To create a biobank of patients pulmonary artery blood samples.

My responsibilities include substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection, management, analysis and interpretation; blood sample collection.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
"La Sapienza" University of Rome	Department of Clinical, Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Medicine	Department of Clinical, Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Medicine	MD specializing in Cardiology	2019	2023



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Other awards and honors

Best Abstract Award SIC 2021- 82nd Congress of the Italian Society of Cardiology (December 2021)

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University Research Grant "La Sapienza" University of Rome	"La Sapienza" University of Rome	2021	Pathophysiologic substrate of arrhythmias in PAH and its determinants	Coordinator	1.500,00	n. AR12117A87C7A78
University Research Grant "La Sapienza" University of Rome	"La Sapienza" University of Rome	2020	Intrapulmonary Shunt assessment in PAH: impact on prognosis	Coordinator	1.600,00	n. AR120172B50E3979



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Casu Gavino	Mortality in β -thalassaemia patients with confirmed pulmonary arterial hypertension on right heart catheterization	Letter with Data	2080-2083	139	2022	10.1182/blood.2021014862	34986266	1	O
MADONNA ROSALINDA	Angiocrine endothelium: From physiology to atherosclerosis and cardiac repair	Review	NOT_FOUND	144	2022	10.1016/j.vph.2022.106993	35413438	0	F
Sanna Giuseppe Damiano	Accuracy of echocardiography in pulmonary hypertension: thinking outside of the box beyond the Achilles heel of right atrial pressure estimation	Article	2647-2649	37	2021	10.1007/s10554-021-02345-6	34247317	0	F
Papa Silvia	Peripheral arterial stiffness in acute pulmonary embolism and pulmonary hypertension at short-term follow-up	Article	NOT_FOUND	10	2021	10.3390/jcm10143008	NOT_FOUND	0	F
BADAGLIACC A ROBERTO	Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension	Article	484-492	203	2021	10.1164/rccm.202004-1006OC	32857597	14	F
ARGIENTO PAOLA	Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension	Article	376-383	157	2020	10.1016/j.chest.2019.09.009	31563498	48	O
D'ALTO MICHELE	Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan+tadalafil in pulmonary arterial hypertension	Article	1389-1397	39	2020	10.1016/j.healun.2020.08.016	32933828	4	F
D'ALTO MICHELE	Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension	Article	376-383	157	2020	10.1016/j.chest.2019.09.009	31563498	37	F
Papa Silvia	The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension	Article	306-314	38	2019	10.1016/j.healun.2018.11.015	30581051	14	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MADONNA ROSALINDA	Extracellular vesicles in diagnostics and therapy of the ischaemic heart: Position Paper from the Working Group on Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology	Review	19-34	114	2018	10.1093/cvr/cvx211	29106545	170	O
BADAGLIACC A ROBERTO	Influence of various therapeutic strategies on right ventricular morphology, function and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension	Article	365-375	37	2018	10.1016/j.healun.2017.08.009	28912026	30	F
D'ALTO MICHELE	Strengths and weaknesses of echocardiography for the diagnosis of pulmonary hypertension	Review	177-183	263	2018	10.1016/j.ijcard.2018.04.024	29655950	11	F
Casu Gavino	The PATENT-1 and CHEST-1 studies	Article	59-64	16	2015	NOT_FOUND	25805087	0	F
Casu Gavino	Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: A webthl study	Article	338-345	129	2014	10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002124	24081970	65	O
MADONNA ROSALINDA	Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: Path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart	Review	725-736	113	2017	10.1093/cvr/cvx070	28460026	81	O
Papa Silvia	Right ventricular dyssynchrony and exercise capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Article	NOT_FOUND	49	2017	10.1183/13993003.01419-2016	28572119	30	O
BADAGLIACC A ROBERTO	The overloaded right heart and ventricular interdependence	Review	1474-1485	113	2017	10.1093/cvr/cvx160	28957537	92	L
D'ALTO MICHELE	Clinical Relevance of Fluid Challenge in Patients Evaluated for Pulmonary Hypertension	Article	119-126	151	2017	10.1016/j.chest.2016.08.1439	27575357	57	F
Papa Silvia	Echocardiography Combined With Cardiopulmonary Exercise Testing for the Prediction of Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	Article	1313-1322	150	2016	10.1016/j.chest.2016.07.036	27554298	32	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Lazio	Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BADAGLIACC A ROBERTO	Right ventricular remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Adaptive versus maladaptive morphology	Article	395-403	34	2015	10.1016/j.healun.2014.11.002	25499139	45	F
BADAGLIACC A ROBERTO	Right intraventricular dyssynchrony in idiopathic, heritable, and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension: Clinical impact and reversibility	Article	642-652	8	2015	10.1016/j.jcmg.2015.02.009	25981504	62	F
ARGIENTO PAOLA	Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: From diagnosis to prognosis	Review	1-14	26	2013	10.1016/j.echo.2012.10.009	23140849	165	O
ARGIENTO PAOLA	Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: Limits of normal and sex differences	Article	1158-1165	142	2012	10.1378/chest.12-0071	22539647	165	F
MADONNA ROSALINDA	Insulin enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in human cultured endothelial cells through a pro-atherogenic pathway mediated by p38 mitogen-activated protein-kinase	Article	532-536	47	2004	10.1007/s00125-004-1330-x	14762656	82	F

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

** Autocertificated

3 - Ethics

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)? No

5. ANIMALS

Does your research involve animals? No

6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY

Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants? No

Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas? No

Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff? No

7. DUAL USE

Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an

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"/>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Data-Related Questions and Data Protection
(Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)

For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.



Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?



The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?



The Ministry of Health occasionally could contact Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?



For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.

5 – Description Project

Summary description

Real life registries have recognized that comorbidities are progressively increasing in pulmonary arterial hypertension (PAH). The effect of targeted therapies on PAH is heterogeneous, but the relevance of comorbidities on patients' treatment response is not clear.

We will evaluate a retrospective and a prospective cohort of patients with idiopathic or scleroderma-associated PAH to better understand the relevance of comorbidities in terms of treatment response, using clinical and hemodynamic data. Furthermore, endothelial cells (ECs) isolated from patients' pulmonary artery blood will allow to identify the mechanisms by which pulmonary ECs convey instructive and inductive signals that lead to PAH response to treatment in the presence of comorbidities.

Combining electronic health records with new technologies-generated data may help target limited resources to patients more suitable to respond to treatment, in accordance to a key requirement for care delivery in rare diseases. (1)

Background / State of the art

It is now recognized that in Western countries the demographic characteristics of pulmonary arterial hypertension (PAH) patients have changed over time (2-5). Despite meeting the hemodynamic criteria and accepted definition for PAH, patients in real life registries have more advanced age and an increasing number of comorbidities, especially cardiovascular risk factors for left ventricular diastolic dysfunction.

After the World Symposium of Pulmonary Hypertension held in Nice in 2018, the treatment algorithm was updated with recommendation of initial combination of oral therapies targeting different pathways for the majority of PAH patients at low



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

and intermediate risk, according to ERS/ESC risk assessment (6), although some discussion still persists for those patients with comorbidities (7).

There is currently no consensus on how to define PAH patients with comorbidities, but efforts have been made to better understand their characteristics and response to PAH-targeted therapies. The AMBITION trial showed that a more aggressive strategy with initial combination of the endothelin receptor antagonists (ERA) ambrisentan and the phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) tadalafil versus either drug alone was associated with a 50% decreased relative risk of adverse outcomes (8). However, a pre-specified additional analysis of the AMBITION trial showed a more attenuated treatment response for patients with comorbidities treated with initial combination therapy (9).

Description and distribution of activities of each operating unit

The Centers engaged in the present project are four of the most important Italian centers for pulmonary arterial hypertension (PAH) and two of them (Rome and Napoli) are considered among the most relevant 20 European centers for PAH. Each center has been recognized as a Reference Centre for rare disease (idiopathic PAH) by the Health System (as an example, Policlinico Umberto I, Rome: BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO - N. 20 - Supplemento n. 3. Rett. Dec. num.27 feb 2018, n.U00063. Aggiornamento della Rete regionale malattie rare in attuazione del Decreto del Commissario ad Acta 15.09.2017, U00413- Indiv. Centri e Presidi di riferimento). Moreover, the Coordinator Center of the present project is also the coordinating Center of the Italian Pulmonary Hypertension NETwork (IPHNET) which includes 25 major Italian reference centers for PAH (10).

The following activities will be carried on by each center:

Rome: substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection, management, analysis and interpretation; blood sample collection.

Napoli: substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection and interpretation; blood sample collection.

Sassari: substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection and interpretation; blood sample collection.

Pisa: substantial contribution to the conception and design of the project; critical revision of the project for important intellectual content; provision of study materials; eCRF creation; patients recruitment, clinical assessment, risk stratification assessment, patients follow-up; echocardiographic assessment; right heart catheterization assessment; data collection and interpretation.

The center will identify the specific population of pulmonary artery endothelial cells (ECs), producing the AFs, as well as the nature of these angiocrine molecules, from human samples of pulmonary artery blood, and will also take part in blood sample collection. We will collect pulmonary arterial blood samples in EDTA during cardiac catheterisation.

ECs populations thus isolated from the above-described human samples of PAH patients with the different co-morbidities, will be compared in terms of omics, i.e., analysis of mRNAs and miRNA (transcriptomics dataset) by RNAseq (11,12,13).

We will then develop gender-age and disease/co-medications molecular libraries of AF that will allow us to identify attributes that confer pulmonary AF with their specific features in PAH with/without associated comorbidities. We will formerly perform transcriptomic and proteomic analyses.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

To investigate the relevance of comorbidities on PAH clinical outcomes to improve treatment prescription. In particular:

- 1) Create and share an eCRF, compliant with FDA 21 CFR Part 11 guidelines, for data collection for the prospective recruitment and follow-up of PAH patients;
- 2) Retrospectively evaluate a cohort of 200 IPAH or Scleroderma-related PAH newly diagnosed patients treated with initial oral combination therapy to investigate the effect of comorbidities on risk improvement and pulmonary vascular resistance reduction during follow-up (measured during right heart catheterization at the time of diagnosis and during follow-up, according to international guidelines). The analysis will clarify the impact of different comorbidities on patients' treatment response. Risk assessment will be based on a simplified version of the ERS/ESC guidelines score, with incorporation of WHO functional class, 6-min walk distance (6MWD), right atrial pressure (RAP) and cardiac index (CI) (14), and on the REVEAL score 2.0 which incorporates etiology, age, sex, WHO functional class, systolic blood pressure, heart rate, right atrial pressure, PVR, 6MWD, lung diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), brain natriuretic peptide (BNP) levels, renal function, echocardiography of pericardial effusion, and previous hospitalization (15). Comorbidities will be considered as depression, thyroid diseases, systemic hypertension, hyperlipidemia, obesity, diabetes mellitus, peripheral artery disease, coronary artery disease not associated with left heart systolic dysfunction, and previous atrial fibrillation.
- 3) Prospectively enroll 200 consecutive patients with IPAH or Scleroderma-related PAH. The diagnostic work-up for PAH diagnosis will conform to the European guidelines (16) with the typical hemodynamic profile of precapillary pulmonary hypertension, defined by a mean pulmonary artery pressure-mPAP \geq 25 mmHg, a pulmonary artery wedge pressure - PAWP $<$ 15 mmHg, and a PVR $>$ 3 Wood Units, and the use of an algorithm including respiratory function tests (TLC $>$ 70%, FEV1 $>$ 70%), perfusion lung scan, computer tomography scan and echocardiography. All the patients will be followed every 3-6 months or when necessary for risk assessment and clinical worsening detection, as recommended by current guidelines. The definition of clinical worsening used in the study will be in accordance with the one commonly used in PAH clinical trials. A complete assessment including clinical examination, 6-min walk tests, echocardiography, right heart catheterization (when clinically indicated), the ERS/ESC guidelines-derived risk assessment and the REVEAL 2.0 score, will be collected at baseline and at 6-12 months of follow-up. Different treatment strategies will be collected. The study will comply with the Declaration of Helsinki and will be approved by the Institutional Review Board for human studies.

Specific aim 2

To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities. In particular to analyze:

- The clinical characteristics of the patients and comorbidities distribution;
- The cumulative effect of comorbidities on pulmonary vascular resistance reduction under treatment and changes in risk scores according to the presence of comorbidities;
- The association between PVR reduction under treatment and the presence of a low-risk status at last observation according to the presence of comorbidities, measuring the likelihood of achieving or maintaining a low risk status;

To educate healthcare professionals on the advantages of evaluating the presence of comorbidities and promote it to the target audience (healthcare professionals involved in PAH).

Specific aim 3

To create a \pm biobank \pm (A biobank will be developed in the context of ISO 20387:2018-according to the Italian law UNI ISO 20387:2019 "Biotechnologies-'Biobanking', General Requirements for biobanking) of patients' pulmonary artery blood samples linked in an informatic network to analyze the cellular and molecular mechanisms by which comorbidities can deregulate pulmonary angiocrine activity, to better understand the relevance of pulmonary vascular response to treatment in the presence of comorbidities.

Detailed objectives are:

- 1) Identify and characterize the subpopulation of pulmonary endothelial cells that produce such unique angiocrine factors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Lazio	Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

(AFs), the nature of AFs, and the microenvironmental conditions that induce their release;

2) Decipher the molecular and cellular mechanisms triggered by these AFs in pulmonary circulation;

3) Elucidate the role of deregulated AFs in PAH associated or not with comorbidities;

4) Assess the impact of sex and the presence of cardiovascular comorbidities on the nature and regulation of AFs, as well as their role in anti-remodeling of the pulmonary circulation in both physiological and pathological scenarios such as the presence of PAH with/without associated comorbidities. Using an unbiased "fishing" approach, we will use the RNA seq technique to search for miRNAs and siRNAs in the peripheral blood of PAH patients, that up- and down-regulate AFs in each of the most common comorbidity conditions, and in both sexes.

We expect that some comorbidities may deregulate AFs synthesis and may also influence sex-specific effects.

Experimental design aim 1

The retrospective cohort will include 200 patients recruited from 4 centers (̀̀Policlinico Umberto Ì̀ of Rome, ̀̀Vanvitellì̀ of Naples, Sassari University Hospital and University of Pisa).

The prospective cohort will include 200 patients recruited from 4 centers (̀̀Policlinico Umberto Ì̀ of Rome, ̀̀Vanvitellì̀ of Naples, Sassari University Hospital and University of Pisa).

For inclusion in both cohorts, all the following criteria must be fulfilled:

1. Signed and dated Informed Consent Form (ICF).
2. Male and female aged > 18 years old.
3. Diagnosis of PAH (group 1) according to ESC/ERS classification.
4. Confirmed diagnosis of Pulmonary Hypertension (PH) by Right Heart Catheterization (RHC), according to pre-capillary pulmonary hypertension (mPAP > 25mmHg, PCWP <15 mmHg, PVR > 3 WU) .
5. Subjects who are willing and able to give informed consent to participate in the study.

Eligible subjects must not meet any of the following exclusion criteria to be eligible for enrollment into the study:

1. Diagnosis of one of the following groups of PH:
 - Group 1: not scleroderma-related PAH, PAH associated with congenital heart disease, HIV associated PAH, portopulmonary PAH.
 - Group 2: PH due to left heart disease.
 - Group 3: PH due to lung disease and/or hypoxia.
 - Group 4: Chronic Thromboembolic PH (CTEPH).
 - Group 5: PH due to miscellaneous causes.

Table 1. Schedule of Study Assessments

PERIOD	Baseline Evaluation	Second Evaluation/Last observation
Time	DAY 0	6-12 months
- Informed Consent	X	
- Inclusion/Exclusion Criteria	X	
- Demographic Data	X	X
- Signs and Symptoms of PAH	X	X
- Comorbidity	X	X
- PAH-specific treatment	X	X
- Concomitant therapies	X	X
- 6MWD	X	X



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

- NYHA/WHO functional class	X	X
- BNP or NT-proBNP	X	X
- Right Heart Catheterization	X	X
- Echocardiography	X	X
- ESC/ERS risk stratification score	X	X
- REVEAL 2.0 risk score	X	X

Experimental design aim 2

To analyze the correlation between PAH clinical outcome and the presence of comorbidities, the following variables will be collected.

Demographic Data:

- Age
- Sex
- Weight (Kg)
- Height (cm)
- Body Mass Index (BMI)

Right Heart Catheterization:

- Heart Rate (HR)
- Systolic, diastolic, and mean Pulmonary Arterial Pressure (PAP) (mmHg)
- Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) (mmHg)
- Right Atrial Pressure (RAP) (mmHg)
- Pulmonary Vascular Resistance (PVR) (WU)
- Cardiac Output (CO) (L/min)
- Cardiac Index (CI) (L/min/m²)
- Pulmonary vascular resistance (PVR)

ESC/ERS risk stratification score and REVEAL 2.0 risk score:

For the secondary variable, the ESC/ERS risk stratification score and REVEAL 2.0 risk score will be evaluated as follow:

1. According to the ESC/ERS risk stratification score, patients will be categorized as 'low', 'intermediate' or 'high' risk, considering the cut-off values for functional class, 6MWD, NT-proBNP, mean right atrial pressure, cardiac index, as defined in the risk assessment table from 2015 ESC/ERS guidelines. Each variable will be graded from 1 to 3, where 1 is for 'low risk', 2 is for 'intermediate risk', and 3 is for 'high risk'. Divided the sum of all grades by the number of available variables for each patient rendered a mean grade. The mean grade will be rounded off to the nearest integer, which will be used to define the patient's risk group.

2. According to the REVEAL 2.0 risk score, the following variables will be considered:

- NYHA/WHO functional class,
- demographic (i.e. age, sex) and comorbidities,
- vital signs (i.e. systolic blood pressure, heart rate),
- 6MWD,
- BNP/proBNP level,
- pericardial effusion,
- pulmonary function (i.e. diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide [DLCO]),



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

- hemodynamic variables,
- renal insufficiency (i.e. estimated glomerular filtration rate [eGFR<60 mL/min/1.73 m²]),
- all-causes of hospitalization within the previous six months.

Premature Withdrawal from Study

Subjects may voluntarily withdraw from the study without justification for any reason and at any time. The subject is considered to withdraw if he/she state of an intention to withdraw further participation in all components of the study (i.e. withdrawal of the consent), die or is lost at follow-up. If a subject withdraws the consent, no further data will be collected in the electronic Case Report Form (eCRF) from the date of withdrawing onward.

Experimental design aim 3

We will integrate basic and clinical research employing risk-profiled clinical samples from pulmonary arterial and peripheral blood of health controls and patients with PAH group 1 with comorbidities, and knock-out mouse models for bone morphogenetic protein receptor type II (BMP2, one of the most frequently mutated genes in hereditary PAH) with diabetes. In the murine model, we will also assess the therapeutic potential of these AF in PAH with or without diabetes (DM), using two highly innovative strategies: 1) pharmacologically active microspheres (PAMs) conjugated with miRNA and siRNA, that allow in situ prolonged/controlled delivery of these nucleic acids modulating the endogenous expression of AF in the lung; 2) modRNA libraries of AF for direct intrapulmonary injection, in which one or more nucleotides are replaced by modified nucleotides.

For the human study, we will collect pulmonary arterial blood samples in EDTA during cardiac catheterisation and simultaneously peripheral blood in tube without anticoagulant. Pulmonary ECs in whole blood will be immunocaptured at 4°C with magnetic beads (Dynabeads M-450; DYNAL Incitrogen) coated with S-Endo 1 (Biocytex, Marseille, France), a monoclonal antibody against CD146. The endothelial nature of the cells isolated will be confirmed by measuring UEA1 expression. ECs populations and serum samples from peripheral blood will be compared in terms of omics, i.e., analysis of mRNAs and miRNA (transcriptomics dataset) by RNAseq (12-13) and bioinformatic analyses with in-house facilities, to reveal how if this is affected by CV risk, comorbidities and co-medications. Exosomes will be isolated from the cell culture media of ECs populations as previously performed (12) and purified by flow cytometry using CD63 Exosome Capture Beads (Abcam, ab239686). We also postulate that the extracellular circulating microvesicles such as membrane microparticles and exosomes released upon ECs activation may be involved in the angiocrine responses induced by ECs. We will then develop gender-age and disease/co-medications molecular libraries of angiocrine factors (AF) that will allow us to identify attributes that confer pulmonary AF with their specific features in PAH with/without associated comorbidities.

The modRNA encoding for each AF downregulated in PAH and diabetes, will be company-purchased, then delivered in vivo in the lung of mice with/without diabetes (by streptozotocin injection), according to dose-finding experiments using increasing dilutions of modRNA. In analogy with our previous studies (16), we plan to treat mice randomly assigned to receive a single dose of one of the following treatments before closing the thorax: (a) RNAiMAX vehicle (n = 15); (b) modRNA (n = 15 for each modRNA encoding AF); (c) empty PAMs (n = 15); (d) miRNA-releasing PAMs (n = 15 for each miRNA upregulating AF); (e) siRNA-releasing PAMs (n = 15 for each siRNA upregulating AF); (f) PBS (20 µL), as control (n = 15). Each treatments will be repeated in the sham and PAH setting (both with/without diabetes), in both sexes. The sample size will be n=15 mice per group, considering a drop-out of 30% due to perioperative mortality. Risk assessment: if the used PAM will elicit a deleterious inflammatory response, we will treat the animals with low-dose immunosuppressive drugs (ciclosporine). Haemodynamic parameters (mean pulmonary artery pressure) and global/regional cardiac function, with specific focus on the right ventricle, will be assessed by right cardiac catheterization and high-resolution



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

echocardiography (Vevo Preclinical Imaging System, VisualSonics) respectively, after 4 weeks from PAM or modRNA injection. Mice will be euthanized, and hearts and lungs collected for histological and molecular studies, assessing, by an independent technique, myocyte viability, proliferation and hypertrophy, and stigmata of PAH (intima iperplasia, interstitial fibrosis, media hypertrophy).

Picture to support preliminary data

Immagine PNRR.png

Hypothesis and significance

Our intent is to clarify the relevance of comorbidities on patients treatment response, in terms of PVR reduction, achievement of a low-risk profile (recommended by international guidelines as a treatment goal) and outcomes. Our hypothesis is that the treatment response could be related to the magnitude of treatment-induced decrease in PVR, which may differ based on the presence of comorbidities. Indeed, a multicenter observational study on the effect of initial oral combination therapy in PAH has been recently concluded and published by the Italian network (IPHNET) to better clarify its effect on risk improvement and pulmonary vascular resistance reduction. (17) Efficacy of initial oral combination appears related to decreased PVR, allowing right ventricular (RV) afterload reduction and patients shift to a low risk status. In case the clinical study associated with the present project will confirm that comorbidities can influence patients' treatment response based on the magnitude of treatment-induced decrease in PVR, the analysis of the biobank data will provide insights on the mechanism by which comorbidities may determine pulmonary vascular remodeling and vascular response to therapy.

The vascular endothelium has been long considered as a cell population that mainly regulates tissue perfusion through angiogenesis and vasomotor tone, ensures qualitative and quantitative nutrient distribution, and coordinates leukocyte infiltration (18). However, recent studies have shown that specific subsets of vascular endothelial cells (ECs) produce angiocrine signals through the release of paracrine trophogens, named angiocrine factors (AF), that markedly impact organogenesis during development(19,20,21) and that regulate post-injury regeneration and fibrosis deposition in adult tissues. (22)

It is thus likely that AF synthesized by a distinct population of local ECs play a seminal role in tissue homeostasis in different organs.

For example, a subpopulation of human cardiac ECs, recently identified in early human fetal hearts, displays an unchallenged ability to drive human embryonic progenitors fate (22). Immunological studies of human ECs derived from fetal (umbilical vein) or adult large vessels have shown that these ECs have in common the fact that they are negative for major histocompatibility complex (MHC) class II antigens (HLA-DR), in contrast to microvascular ECs within the heart which are constitutively positive for HLA-DR antigens (23). A single-cell RNA sequencing of human lung study (24) found that ECs of the pulmonary artery express constitutively GJA5 and BMX antigens. Interestingly, the ability of ECs to release such AF may be altered by cardiometabolic risk factors, where ECs could even start releasing pro-fibrotic or otherwise pathogenic factors (25). Our proposal will focus on integrating basic and clinical research employing risk-profiled clinical samples from pulmonary arterial blood of health controls and patients with idiopathic and scleroderma-associated PAH, for the identification of EC-dependent common mechanisms by which comorbidities, age, and sex, may modify the course of the disease and treatment response in PAH. Specifically, we hypothesize that ECs in the pulmonary artery serve as damage sensors and tissue repair effectors. Presumably, these specialized vascular cells act through the release of AFs, which possess specific cellular targets and may play a key role in PAH. This innovative approach, combining data from electronic health records with new technologies-generated data can advance knowledge on the disease and help target limited resources to patients more suitable to respond to treatment, answering a key requirement for care delivery in rare diseases, as stated in the European Commission Directorate Unit E.2 Innovative and personalized medicine.(26)

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Data collection and completion of the Case Report Form:

The investigator/delegate will be responsible for ensuring the accuracy, completeness, and legibility of data reported. All source documents will be completed in a neat, legible manner to ensure the accurate interpretation of data. Data will be first documented in the subject's source documents, and then transferred into eCRF. Data reported into the eCRF should be consistent with the source documents.

CRF data will be captured via electronic data capture. The investigator and clinical site staff will be trained to enter and edit the data via a secure network, with secure access features (username, password). The investigator/delegate will approve the data (i.e., confirm the accuracy of the data recorded) using an electronic signature (21 CFR Part 11).

All clinical information requested in this protocol will be recorded by the investigator in the eCRF in accordance with the study-specific data entry rules. For each subject enrolled, an eCRF must be completed, this also applies to those subjects who discontinue the study.

Data protection

All clinical information will be recorded, processed, handled, and stored without disclosing personal information of the subject so that it can be accurately reported, interpreted, and verified while the confidentiality of records and the personal data of the subject remains protected in accordance with the Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation).

On the eCRF subjects will be identified only by an anonymous and unique code (i.e., an alphanumeric code or a chronological number) and never by their name or initials, date of birth, hospital numbers or any other identifier.

Quality control

Quality control system will be implemented and maintained to ensure that the study is conducted, and data are generated, documented, and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirements. Centralized monitoring will be conducted by a CRO (Clinical Research Organization) to ensure the study progression, the rights and well-being of human subjects are protected, the reported data are accurate, complete and verifiable, and that the conduct of the study is in compliance with the currently approved protocol, with GCP and with all applicable regulatory requirements.

Data collected:

- Demographic data (as previously described in experimental design)
- Signs and symptoms of PAH
- Comorbidities
- PAH-specific treatments
- Concomitant therapies
- NYHA/WHO functional class
- RHC (as previously described in experimental design)
- BNP or NT-proBNP level
- 6MWD test
- ESC/ERS risk stratification score (as previously described in experimental design)
- REVEAL 2.0 risk score (as previously described in experimental design)

Statistic plan

Sample Size Calculation:

An easily applied procedure based on the events per variable (EPV) ratio is often used to determine the sample size. The EPV is the number of events divided by the number of regression coefficients in the prognostic model (if the variable selection is performed, the number of regression coefficients refers to the initial set of predictors, before variable selection). It has been suggested that an EPV of 10 variables or more is needed to avoid the problem of overfitting (30). Hence, since the initial set of predictors of a low-risk status after initial double oral combination contains 6 variables (the



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

variables from the ESC/ERS risk score, or the REVEAL 2.0 risk score, and 3 more categorical variables for comorbidities, as 0 comorbidities, 1 comorbidity, and > 1 comorbidity) and the expected rate of low-risk patients is 35% at 6-12 months follow-up after initial double oral combination, we have

$$n = (6 \cdot 10) / 0.35 = 172$$

After correction for a 15% drop-out rate, a total of at least 200 subjects will be considered.

Statistical analysis

All patients enrolled in the study will be included in the analysis. Continuous data will be expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range (IQR), and categorical data will be expressed as counts and proportions. Two-group comparisons will be done with paired, two-tailed t tests for means if the data are normally distributed or with Wilcoxon's rank-sum tests if the data are not normally distributed. Chi square or Fisher's exact tests will be used to analyze the categorical data.

Missing data will be handled by multiple imputation with chained equations.

Regression analysis will be performed to assess the relations between variables and expressed as a Pearson correlation coefficient.

Cox proportional hazards regression methods will be used to identify risk factors/determinants for the endpoints. The proportional-hazards assumption will be tested using log-minus-log plots for categorical variables and the Schoenfeld residuals plots for continuous variables.

The statistical level of significance will be set at 0.05. All statistical analyses will be performed using SPSS software (version 25.0, IBM) and open source package for R.

Timing of analysis data

We have planned three main steps in carrying out the project, that has a duration of 24 months. The recruiting step includes the first 12 months of the project for patients recruitment (phase 1). In this phase 1, the retrospective cohort will be also collected and analysed.

The second step focuses on the follow-up of patients and adverse events collection (6 to 10 months based on patients need after initial double oral combination therapy, in accordance to clinical practice)(phase 2).

Finally, the last step focuses on the analysis and interpretation on the results (phase 3).

The principal investigator and all sub-investigator must comply with these protocol and the conduct of all study procedures.

The investigator is responsible for compliance with applicable section 21 CFR Part 312, SubPart D (Responsibility of Investigators) and other ICH-GCP requirements, and local laws, applicable to conduct a clinical trial in humans.

The principal investigator and all sub-investigator are responsible for obtaining written ICF from each subject participating in this study, after adequate explanation of the aims and the methods of the study and before undertaking any-related procedures.

The principal investigator and all clinical site staff must ensure the subjects' anonymity, maintaining their identities protected from unauthorized parties.

The principal investigator and all applicable sub-investigator are responsible for ensuring the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported and all trial documentation.

5.6 Expected outcomes

This project, performed in an adult population with PAH, aims to clarify the relevance of comorbidities on patients treatment response, in terms of PVR reduction and the achievement of a low-risk profile, as a treatment goal recommended by



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

international guidelines, in order to implement the decision-making process for the treatment approach.

Our hypothesis is that the treatment response could be related to the magnitude of treatment-induced decrease in PVR, which may differ based on the presence of comorbidities. Indeed, a multicenter observational study on the effect of initial oral combination therapy in PAH has been recently concluded and published by the Italian network (IPHNET) to better clarify its effect on risk improvement and pulmonary vascular resistance reduction (17). The study consisted in one of the largest observational cohort of patients treated with initial oral combination therapy and clarified the key determinants of treatment response. Efficacy of initial oral combination appears related to decreased PVR, allowing right ventricular (RV) afterload reduction and patients shift to a low risk status.

We can expect from the present study that comorbidities can influence patients' treatment response based on the magnitude of treatment-induced decrease in PVR. The analysis of the biobank data will provide insights on the mechanism by which comorbidities may determine pulmonary vascular remodeling and vascular response to therapy.

This innovative approach, combining data from electronic health records with new technologies-generated data can advance knowledge on the disease and help target limited resources to patients more suitable to respond to treatment, answering a key requirement for care delivery in rare diseases, as stated in the European Commission Directorate's Unit E.2 Innovative and personalized medicine (European Commission, Directorate-General for Research and Innovation, Rare diseases: a major unmet medical need, Publications Office, 2017, <https://data.europa.eu/doi/10.2777/749056>).

Our results may help clinicians to identify those patients more suitable to respond to initial expensive combination therapy, allowing the National Health Care System to focus medical resources and lowering health spending.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The risk of bias of the study protocol was assessed through the PROBAST (Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool), a tool recommended to assess the risk of bias and applicability of diagnostic and prognostic prediction model studies. PROBAST was created by a core team after considering current Risk Of Bias tools and reporting criteria, following published guidance from the EQUATOR Network. It is divided into four domains: participants, predictors, outcomes, and analysis. These categories include a total of 20 signaling questions to aid in structured evaluation of risk of bias, which was characterized as occurring when flaws in research design, execution, or evaluation result in systematically misleading estimations of model generalization accuracy. PROBAST enables a focused and transparent approach to assessing the risk of bias and applicability of studies that develop, validate, or update prediction models for individualized predictions (26). The present study protocol was found at low risk of bias, meaning that there is no relevant shortcomings in the risk of bias assessment.

Possible problems and mitigations can be summarized as follows:

A non-negligible dropout rate may occur due to the long-term follow-up.

This will be compensated by a high recruitment rate, ensured by the coordinator center and the other three Units engaged in the study. Indeed, all the centers involved in this project have a strong collaboration with other hospitals in the Region and with other neighboring regions. Policlinico Umberto I Centre is currently one of the two most important Italian centers for PAH and one of the 15 most relevant European centers for PAH, and has been recognized as a Reference Centre for PAH by the Lazio Region (BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO - N. 20 - S.n.3. 27 febbraio 2018, n. U00063). Moreover, it is the coordinating center of the Italian Pulmonary Hypertension NETWORK (IPHNET) which includes the 42 major Italian reference centers for the PH, including Vanvitelli of Naples, Sassari University Hospital and University of Pisa.

2) The high number of clinical assessments can affect the tolerability and acceptance of the patients.

This could be addressed by motivating the family and the patient on the value of investigations, that can improve standard of care and quality of life, and could be a turning point for future approaches and treatment safety.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Lack of a well-structured organization to promptly manage large and relevant volumes of clinical data.

The groups involved in this project have significant activity and expertise in the clinical management of patients and in research projects. Their Units are considered by the scientific community as excellent tertiary referral centers for cardiovascular diseases. Their skillfulness is widely proved by their publications, participation to international clinical trials on PAH in which their familiarity with patients management and data collection is extensively documented. Additionally, the research groups have the facilities to manage potential problems, with technical procedures, data interpretation and occurrence of side effects or clinical complications.

5.8 Significance and Innovation

The Comprehensive Primary Care (CPC) is an initiative of the Center for Medicare&Medicaid Innovation designed to improve medical assistance and primary care (30). A key requirement for care delivery in CPC is to provide optimized healthcare to patients most likely to benefit from it targeting limited resources to patients most in need of services and potentially reduce costs and improve patient outcomes(31).

Our approach, combining data from electronic health records with new technologies-generated data can advance knowledge on PAH and help target limited resources to patients more suitable to respond to treatment, answering also a key requirement for care delivery in rare diseases, as stated in the European Commission Directorate Unit E.2 Innovative and personalized medicine(1).

Our project may help to identify those patients more suitable to respond to initial expensive combination therapy, allowing the National Health System to focus medical resources and lowering health spending.

5.9 Bibliography

- 1) European Commission, Directorate-General for Research and Innovation Publications Office, 2017, <https://data.europa.eu/doi/10.2777/749056>).
- 2) Hoepfer MM et al. Int J Cardiol 2016;203:612-3.
- 3) Ling Y et al. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:790-6.
- 4) Radegran G et al. Scandinavian cardiovascular journal : SCJ 2016;50:243-50.
- 5) Frost AE et al. Chest 2011;139:128-37.
- 6) Galiè N et al. Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119
- 7) Hussain N et al. Pulm Circ. 2016 Mar;6(1):3-14. doi: 10.1086/685021.
- 8) Galie` N et al.. N Engl J Med 2015; 373:834-844.
- 9) McLaughlin VV et al. J Heart Lung Transplant. 2019 Dec;38(12):1286-1295.
- 10) Poscia R et al. Curr Med Res Opin 2014 Dec;30(12):2409-14
- 11) Madonna R et al.. J Cell Mol Med 2020;24:12331-12340.
- 12) Madonna R et al. J Mol Cell Cardiol 2019;131:171-186.
- 13) Madonna R, et al. Vascul Pharmacol 2020;135:106807.
- 14) Kusumbe AP et al. Nature 2014;507:323-328.
- 15) Lui KO, et al. Cell Res 2013;23:1172-1186.
- 16) Galiè N, et al. Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
- 17) Badagliacca R et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Feb 15;203(4):484-492.
- 18) Silvestre JS et al. Physiol Rev 2013;93:1743-1802.
- 19) Silvestre JS et al. Physiol Rev 2013;93:1743-1802.
- 20) Rafii S, et al. Nature 2016;529:316-325.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Lazio	Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

- 21) Ramasamy SK et al. Nature 2014;507:376-380.
- 22) Ding BS, et al. Nature 2010;468:310-315.
- 23) McDouall RM, et al. Microvasc Res 1996;51:137-152.
- 24) Travaglini KJ, et al. Nature. 2020;587(7835):619-625.
- 25) Ding BS et al. Nature 2014;505:97-102.
- 26) Wolff RF et al Ann Intern Med. 2019;170(1):51-58.doi:10.7326/M18-1376
- 27) Vitulo P et al. J Heart Lung Transplant. 2017 Feb;36(2):166-174
- 28) Badagliacca Ret al. Eur Respir J. 2022 Mar 17:2102276. doi: 10.1183/13993003.02276-2021).
- 29) European Commission, Directorate-General for Research and Innovation Publications Office, 2017, <https://data.europa.eu/doi/10.2777/749056>).
- 30) Taylor EF et al. Math Policy Res January 2015.
- 31) Powers BW et al. JAMA. 2015 Feb 24;313(8):795-6.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

We have planned three main steps in carrying out the project, that has a duration of 24 months. The recruiting step includes the first 12 months of the project for the recruitment of the prospective cohort (phase 1). In this phase 1, the retrospective cohort will be also collected and analysed.

The second step focuses on the follow-up of the prospective cohort of patients and adverse events collection (6 to 10 months based patients need after initial double oral combination therapy, in accordance to clinical practice)(phase 2).

Finally, the last step focuses on the analysis and interpretation on the results (phase 3).

Milestones 12 month

Milestone 1 - 12 months:

The first phase of the project is of great importance since it includes the selection of patients to be recruited in the study. It will be critical to identify patients who have the criteria for inclusion in the prospective cohort of the study. In parallel the retrospective cohort will be collected and analysed.

Milestones 24 month

Milestone 2 - 24 months:

At the end of the follow up period of the prospective cohort the results will be analysed and interpreted, according to the statistical plan.

Gantt chart

GANTTchart.pdf



5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

All centers included in the project are considered referral centers for PAH.

The research groups participating in the project have all the equipment and resources necessary to accomplish the project, including a dedicated room to perform clinical evaluations of patients and have easy access to the emergency unit for patients that need it. Rooms are equipped with monitoring systems: an ECG machine; a pulse oximeter; an easy access to transthoracic echocardiogram performed by qualified personnel, a cath lab with experienced staff.

All personnel involved in this project have working laboratories for medical briefing in which the physicians develop

 <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>
<p>Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879</p>	<p>Call section: Malattie Rare</p>
<p>Applicant Institution: Lazio</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO</p>

procedural protocols and establish cost, efficacy and safety of all activities project.

In addition, they have access to statistical analysis software and have statistical expertise to analyse the data collected and process the results.

Subcontract

A subcontract for the study setup and progression is mandatory in order to guarantee the scheduled timeline. In particular, the subcontract will provide the following services:

Finalize the study protocol in accordance with the International Council on Harmonisation (ICH) Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (GCP) (E6), and with the Commission Directive 2001/20/EC and 2005/28/EC, as well as with the valid national law(s);

Provide and submit the finalized protocol and any related documents to the Independent Ethics Committee (IEC) of each center participating to the study, as well as to the Administrative team of the centers;

Provide the informed consent to the centers: The consent process must be fully described, submitted to, and approved by an IEC according to procedures and before subjects are recruited. If a protocol amendment becomes necessary, the ICF may need to revise. A new ICF must receive approval from respective IECs and competent authorities before being used.

Once provided, the investigator has the responsibility to obtain the informed consent, according to the ICH-GCP guidelines;

Provide and submit amendments during the study. Any change or addition to the protocol can only be made in a written protocol amendment that must be submitted to and approved by IEC, according to their requirements. The IEC/IRB must approve amendment prior to the implementation at the coordinating center, and forwarder to the other site to IECs/IRBs approval.

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

PI and collaborators belong to groups considered as leading Centers in PAH within the international scientific community. All the centres involved in the project are part of the Italian Pulmonary Hypertension NETWORK (IPHNET) which includes the 25 major Italian reference centers for Pulmonary Hypertension. The Policlinico Umberto I is the coordinating center of the Italian network.

The project team has developed significant synergies in the field of PAH, collaborating on numerous national and international projects documented by outstanding publications. As an example, as part of the IPHNET, we mention the SPHERIC-1 Study (the first and unique randomized placebo-controlled trial on the effect of Sildenafil in COPD associated PH) (27) and the recent study on the effect of COVID pandemia in PAH patients management (the only study available with patient-level data from almost 2000 PAH patients)(28).

Rome and Napoli centers have also been engaged in most of the international randomized controlled trials in PAH in the last decade.

Consequently, the team involved in the project is very thorough in managing clinical data in PAH, including methodologies compliance and recruitment commitment.

Overall, our proposal will establish an interdisciplinary, crossdisciplinary and intersectorial research group involving young and consolidated researchers from the cardiovascular clinical, physiology, and biomolecular areas, facilitating the collaboration, communication, and mutual understanding between scientists.

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

What is already know about this topic?

Real life registries have recognized that comorbidities are progressively increasing in PAH. The effect of targeted therapies on PAH is heterogeneous, but the relevance of comorbidities on patients' treatment response is not definitely clear.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Details on what is already know about this topic

See above

What this reasearch adds?

Our results could help to better understand the relevance of comorbidities in PAH in terms of:

- assessment of patients treatment response in the presence of different comorbidities;
- Identifying the mechanisms by which pulmonary endothelial cells convey instructive and inductive signals that lead to PAH response to treatment in the presence of comorbidities.

Details on what this reasearch adds

See above

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

This study would potentially contribute to answer a key requirement for care delivery in rare diseases, as stated in the European Commission Directorate Unit E.2 Innovative and personalized medicine (29). Combining data from electronic health records with new technologies-generated data can advance knowledge on the disease and help target limited resources to patients more suitable to respond to treatment.

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

See above



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

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	210.000,00	0,00	210.000,00	47,73
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	55.700,00	0,00	55.700,00	12,66
3c Model Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,14
4 Subcontracts *	8.000,00	0,00	8.000,00	1,82
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	99.300,00	0,00	99.300,00	22,57
7 Travels	11.200,00	0,00	11.200,00	2,55
8 Publication Costs	11.300,00	0,00	11.300,00	2,57
9 Dissemination	11.400,00	0,00	11.400,00	2,59
10 Overheads *	28.100,00	0,00	28.100,00	6,39
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	440.000,00	0,00	440.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

Not available.

Budget Justification	
1 Staff Salary	Not applicable
2 Researchers' Contracts	Budget for additional research collaborators under 40 to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Reagents and disposable for molecular biology, cell biology kit for cell sorting (Dynabeads M-450; Dynal Invitrogen), exosome isolation (Abcam, ab239686), tissue analysis, animal care and purchase.
3c Model Costs	Budget required to obtain ISO 20387 certification for the biobank development



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

4 Subcontracts	Considering Ministerial Decree of 15th November 2011, defined the minimum requirements for contract research organizations (CRO), in the context of clinical trials it is necessary to procure a CRO for correct data management and reliability of the study
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	eCRF database compliant to eCRF FDA part 11 document for clinical studies; server and disaster recovery system; external data monitoring to improve data quality collection. Budget distribution will be based on patients' number in the individual centre
7 Travels	Budget to pay the travels, flight and hotel for the participation to conferences for the dissemination of the project and results.
8 Publication Costs	Budget to pay the publication results of the project in scientific papers
9 Dissemination	Budget to pay the conference registration for the dissemination of the project and results
10 Overheads	Budget for general costs sustained for the research project
11 Coordination Costs	Not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Proposed total budget UO1 Institution: Policlinico Umberto I University Hospital/ DAI cardio-thoracicvascular and organ transplant surgery (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	0,00	0,00	0,00	0,00
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	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	8.000,00	0,00	8.000,00	7,34
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	60.000,00	0,00	60.000,00	55,08
7 Travels	11.200,00	0,00	11.200,00	10,28
8 Publication Costs	11.300,00	0,00	11.300,00	10,37
9 Dissemination	11.400,00	0,00	11.400,00	10,47
10 Overheads	7.025,00	0,00	7.025,00	6,45
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	108.925,00	0,00	108.925,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Budget Justification

1 Staff Salary	Not applicable
2 Researchers' Contracts	Not applicable
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Not applicable
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Considering Ministerial Decree of 15th November 2011, defined the minimum requirements for contract research organizations (CRO), in the context of clinical trials it is necessary to procure a CRO for correct data management and reliability of the study
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	eCRF database compliant to eCRF FDA part 11 document for clinical studies; server and disaster recovery system; external data monitoring to improve data quality collection. Budget distribution will be based on patients' number in the individual centre
7 Travels	Budget to pay the travels, flight and hotel for the participation to conferences for the dissemination of the project and results.
8 Publication Costs	Budget to pay the publication results of the project in scientific paper
9 Dissemination	Budget to pay the conference registration for the dissemination of the project and results
10 Overheads	Budget for general costs sustained for the research project
11 Coordination Costs	Not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Proposed total budget UO2 Institution: Toscana (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	50.000,00	0,00	50.000,00	42,23
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	55.700,00	0,00	55.700,00	47,04
3c Model Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	4,22
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	7.700,00	0,00	7.700,00	6,50
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	118.400,00	0,00	118.400,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Budget Justification

1 Staff Salary	Not applicable
2 Researchers' Contracts	Budget for additional research collaborators under 40 to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Reagents and disposable for molecular biology, cell biology kit for cell sorting (Dynabeads M-450; Dynal Invitrogen), exosome isolation (Abcam, ab239686), tissue analysis, animal care and purchase.
3c Model Costs	Budget required to obtain ISO 20387 certification for the biobank development
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Not applicable
7 Travels	Not applicable
8 Publication Costs	Not applicable
9 Dissemination	Not applicable
10 Overheads	Budget for general costs sustained for the research project
11 Coordination Costs	Not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Proposed total budget UO3 Institution: Campania (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	160.000,00	0,00	160.000,00	93,46
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	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	11.200,00	0,00	11.200,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	171.200,00	0,00	171.200,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Budget Justification

1 Staff Salary	Not applicable
2 Researchers' Contracts	Budget for additional research collaborators under 40 to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Not applicable
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Not applicable
7 Travels	Not applicable
8 Publication Costs	Not applicable
9 Dissemination	Not applicable
10 Overheads	Budget for general costs sustained for the research project
11 Coordination Costs	Not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Proposed total budget UO4 Institution: Sardegna (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	0,00	0,00	0,00	0,00
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	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	39.300,00	0,00	39.300,00	94,76
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	2.175,00	0,00	2.175,00	5,24
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	41.475,00	0,00	41.475,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Budget Justification

1 Staff Salary	Not applicable
2 Researchers' Contracts	Not applicable
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Not applicable
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	eCRF database compliant to eCRF FDA part 11 document for clinical studies; server and disaster recovery system; external data monitoring to improve data quality collection. Budget distribution will be based on patients' number in the individual centre
7 Travels	Not applicable
8 Publication Costs	Not applicable
9 Dissemination	Not applicable
10 Overheads	Budget for general costs sustained for the research project
11 Coordination Costs	Not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Principal Investigator Data

Cognome: VIZZA

Nome: CARMINE DARIO

Genere: M

Codice fiscale: VZZCMN59H16H501K

Documento: Passaporto, Numero: YA9187670

Data di nascita: 16/06/1959

Luogo di nascita: Roma

Provincia di nascita: RM

Indirizzo lavorativo: Viale del Policlinico 155

Città: Roma

CAP: 00155

Provincia: RM

Email: DARIO.VIZZA@GMAIL.COM

Altra email: dario.vizza@uniroma1.it

Telefono: +393358307644

Altro telefono: 3358307644

Qualifica: Prof. Ordinario Cardiologia

Struttura: Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari

Istituzione: Sapienza Università di Roma

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I

Tipo contratto: Professore Ordinario convenzionato SSN con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2022-12376879

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Lazio

Applicant/PI Coordinator: VIZZA CARMINE DARIO

Project validation result

RELEVANCE OF COMORBIDITIES IN PAH PATIENTS

PREVALENCE, IMPACT ON CLINICAL OUTCOMES,
BIOLOGICAL/CELLULAR BACKGROUND

AIM 1

TO CREATE AN
ELECTRONIC
DATABASE TO
INVESTIGATE THE ROLE
OF COMORBIDITIES
IN PAH



IDIOPATHIC PAH OR SCLERODERMA-PAH



PAH ASSESSMENT

CLINICAL EXAMINATION
ECHOCARDIOGRAPHY
RIGHT HEART CATHETERIZATION WITH
BLOOD SAMPLES COLLECTION

COMORBIDITIES
ASSESSMENT

ERS/ESC DERIVED RISK ASSESSMENT
REVEAL 2.0 SCORE

FOLLOW UP
6-12 MONTHS

eCRF
FOR DATA COLLECTION AND FOLLOW-UP

AIM 2

TO ANALYZE
CORRELATIONS
BETWEEN PAH
CLINICAL
OUTCOMES AND
COMORBIDITIES

AIM 3

TO CREATE A
BIOBANK TO ANALYZE
OMICS AND
BIOINFORMATICS

PATIENTS BIOBANK
PULMONARY ARTERY AND PERIPHERAL BLOOD

ANGIOCRINE FACTORS LIBRARIES

RNAseq TRANSCRIPTOMIC and
BIOINFORMATIC ANALYSIS