



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

 **Network**  
Transplantation  
in Children  
(ERN TRANSPLANT-CHILD)

PAEDIATRIC  
TRANSPLANTATION  
EUROPEAN  
REGISTRY



peter

# Registro europeo dei trapianti pediatrici

## PETER

## Protocollo del Registro di sistema PETER



## Disclaimer

Il contenuto della presente relazione rappresenta esclusivamente il punto di vista dell'autore ed è sua esclusiva responsabilità; non si può ritenere che rifletta le opinioni della Commissione europea e/o di HaDEA o di qualsiasi altro organismo dell'Unione europea. La Commissione europea non si assume alcuna responsabilità per l'uso che può essere fatto delle informazioni in esso contenute.

## CRONOLOGIA DEI DOCUMENTI

Data di emissione	Versione	Modifiche apportate/ragione per questo problema
02.11.2023	1	Versione iniziale

## DOCUMENTO FIRMATO

Redatto da:	Approvato da:
Posizione: Comitato Esecutivo	Posizione: Coordinatore della rete a nome della commissione PETER e del comitato di rete
Data: 05.07.2023	Paloma Jara Data: 02.11.2023.

## LIVELLO DI DIFFUSIONE

<b>PU</b>	Pubblico	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>NEL</b>	Solo uso interno	<input type="checkbox"/>
<b>CO</b>	Riservato, solo per i membri del consorzio (compresi i servizi della Commissione)	<input type="checkbox"/>

## INFORMAZIONI SUI DOCUMENTI

### PROTOCOLLO PETER-REGISTRY

**Tipo di documento ERN:** Protocollo

**Riferimento tassonomico:** Attività di reporting ERN

**ERN:** TransplantChild

Cfr. la procedura operativa standard SOP00 (SOP) per la gestione della documentazione TransplantChild per ulteriori informazioni su questa classificazione

## INDICE

1. BACKGROUND AND RATIONALE.....	4
Paediatric transplantation. ....	5
2. OBJECTIVE.....	5
3. SCOPE .....	5
4. PETER REGISTRY CONCEPT AND AIMS.....	5
5. REGISTRY CHARACTERISTICS .....	6
5.1. Patient inclusion criteria. ....	6
5.2. Patient exclusion criteria.....	7
5.3. Healthcare providers included in the registry.....	8
5.4. Data collection .....	8
5.5. Data to be collected.....	8
5.6. Data storage .....	9
5.7. Data analyses.....	9
5.8. Data management and quality .....	10
5.9. Registry integration and interoperability.....	10
6. REQUIREMENTS FOR THE INTEGRATION OF PATIENT DATA INTO THE REGISTRY....	10
6.1. Prior approval by the local Ethics Committees of the HCPs .....	10
6.2. Informed consent .....	10
7. DATA PROTECTION .....	11
8. GOVERNANCE.....	11
9. FINANCING .....	12
10. ENTRY INTO FORCE, REVISION AND AMENDMENTS.....	12

## 1. CONTESTO E LOGICA

L'istituzione nel 2017 da parte della Commissione europea delle reti europee di riferimento (ERN) per le malattie rare o le condizioni complesse che richiedono cure, competenze e risorse altamente specializzate è stata una pietra miliare importante per garantire l'accesso e l'assistenza specialistica a questi pazienti. Questa iniziativa ha permesso la mobilitazione delle migliori équipes multidisciplinari e lo scambio di competenze in tutta Europa. L'ERN-TransplantChild è una delle 24 reti avviate nel 2017, ai sensi dell'articolo 12 del 2011 della "Direttiva sui diritti dei pazienti assistenza sanitaria transfrontaliera" nel campo delle malattie o condizioni rare, complesse o a bassa prevalenza.

ERN TransplantChild è l'unica ERN che si concentra su una procedura complessa come il trapianto pediatrico, che è una condizione complessa e a bassa prevalenza che richiede competenze e risorse altamente specializzate. Gli approcci attuali sono insufficienti per affrontare pienamente l'innesto a lungo termine e la sopravvivenza del paziente, fornendo al contempo la migliore qualità di vita possibile.

ERN TransplantChild attualmente comprende 40 fornitori europei di assistenza sanitaria (HCP) provenienti da 21 Stati membri dell'UE (MS), che coinvolgono 33 HCP Full Member (FM) e 7 partner affiliati (AP). L'obiettivo dell'ERN TransplantChild è rafforzare e migliorare l'aspettativa di vita e la qualità della vita dei pazienti pediatrici che necessitano di trapianto nell'UE, nonché delle loro famiglie, mediante: (1) Garantire il loro accesso attraverso la rete alle migliori pratiche di cura possibili e alle procedure di supporto relative a un approccio trasversale e multidisciplinare al trapianto pediatrico; (2) sviluppare e riunire gli sforzi all'interno della rete per procedure, informazioni, formazione, conoscenze ed esperienze inclusive, innovative e migliori; (3) integrare le parti interessate nel processo di trapianto e mettere a disposizione conoscenze e informazioni. Questa visione è particolarmente necessaria nel trapianto pediatrico rispetto al trapianto adulto in cui il numero di pazienti per organo trapiantato è più alto.

Registri e banche dati dei pazienti costituiscono strumenti chiave per sviluppare la ricerca clinica nel campo delle malattie rare, per migliorare l'assistenza ai pazienti e la pianificazione sanitaria. Sono il modo migliore per mettere in comune i dati per ottenere una dimensione sufficiente del campione per la ricerca epidemiologica e/o clinica. I registri servono come strumento di reclutamento per il lancio di studi incentrati sull'eziologia della malattia, sulla patogenesi, sulla diagnosi o sulla terapia. L'8 giugno 2009 il Consiglio dell'Unione europea ha raccomandato che, nel settore delle malattie rare o delle condizioni complesse, gli Stati membri prendano in considerazione la possibilità di sostenere a tutti i livelli appropriati, compreso il livello dell'UE, a fini epidemiologici, registri e banche dati, pur essendo consapevoli della governance indipendente. Al fine di sostenere tale processo e, in particolare, l'interoperabilità dei dati nei registri delle malattie rare, la Commissione ha deciso di istituire una piattaforma europea per la registrazione delle malattie rare (piattaforma UE di sviluppo rurale) e di elaborare norme specifiche per l'interoperabilità di tali registri delle malattie rare ("norme JRC" elaborate dal Centro comune di ricerca della Commissione).

## Trapianto pediatrico.

Sia il trapianto di organi solidi (SOT) che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), hanno cambiato drasticamente l'aspettativa di vita di molti bambini fornendo un trattamento che altrimenti non sarebbe sopravvissuto. In tutto il mondo, circa 150,000 SOT e 80,000 HSCT vengono eseguiti ogni anno. Il trapianto pediatrico costituisce circa il 10 % di tutto il SOT e il 20 % di tutto l'HSCT. Tra il 2012 e il 2016 sono stati eseguiti circa 7.741 SOT pediatrici e 14,717 HSCT pediatrici nell'Unione europea e il numero di trapianti pediatrici in età continua ad aumentare.

Entrambi, SOT e HSCT offrono la possibilità di una cura, ma allo stesso tempo aumentano il rischio di mortalità correlata al trattamento ed effetti collaterali a lungo termine. Il trapianto sostituisce la malattia allo stadio finale con uno stato di malattia cronica più sostenibile e come tale ha profonde conseguenze cliniche e psicosociali. La cura dei trapianti costituisce ancora una sfida medica, in quanto un trapianto efficace richiede un approccio di squadra interdisciplinare, supportando la procedura di trapianto in processi comuni per SOT e HSCT, quali: trattamento immunosoppressore, ricostituzione immunitaria, rigetto, tolleranza, rischio di infezione, transizione alla cura degli adulti e benessere psicosociale.

## 2. OBIETTIVO

Il presente documento intende coprire in modo completo gli aspetti chiave che definiscono il registro PETER e il suo funzionamento. Questi includono i suoi attributi, gli aspetti legali, i diritti dei pazienti, la protezione dei dati, la governance relativa al suo funzionamento e le considerazioni di finanziamento.

## 3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Questo documento è applicabile a **ogni fornitore di assistenza sanitaria (HCP) coinvolto nel registro PETER. Gli investigatori responsabili garantiranno che il registro PETER sia implementato in conformità al presente protocollo, seguendo le istruzioni e le procedure descritte nel presente documento.**

## 4. CONCETTO E OBIETTIVI DEL REGISTRO PETER

Il registro europeo dei trapianti pediatrici — PETER — nasce dalla necessità di integrare l'approccio trasversale del trapianto pediatrico e le relazioni sulla qualità della vita da parte delle misure di risultato segnalate dai pazienti (PROM) (fig.1)

Peter consente un accesso razionale, efficiente e interoperabile alle informazioni su tutti i tipi di trapianto pediatrico. Peter si basa su un approccio trasversale indipendentemente dal tipo di trapianto, integrando variabili dalle diverse fasi del processo di trapianto.

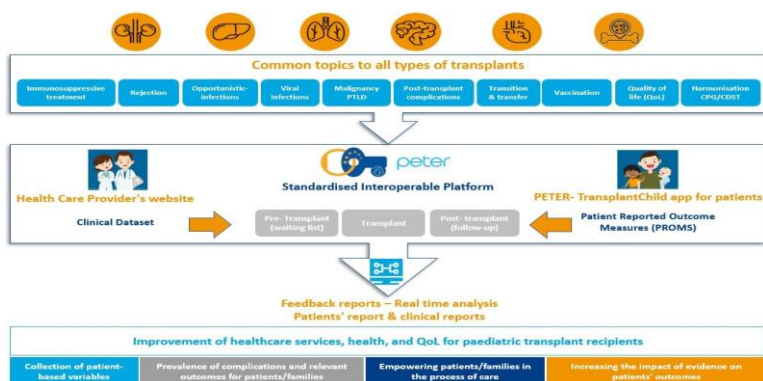


Figura 1: L'approccio del registro di Peter

Aumenterà la conoscenza della procedura di trapianto nei bambini, con l'obiettivo di individuare i fattori determinanti dell'efficacia del trapianto, che consentiranno lo sviluppo di linee di ricerca per migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti pediatrici e delle loro famiglie.

L'obiettivo generale è quello di descrivere lo stato di salute dei pazienti trapiantati in età pediatrica, dalla loro inclusione nella lista d'attesa e durante il follow-up post-trapianto, sia dal punto di vista clinico che da quello del paziente (qualità della vita). Rispettare gli standard europei dei principi FAIR migliorandone la trovabilità, l'accessibilità, l'interoperabilità e la riutilizzabilità e rispettando pienamente le attuali politiche di protezione dei dati.

Gli obiettivi specifici sono:

- Valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del trapianto.
- Valutare i risultati clinici, tra cui la sopravvivenza dell'innesto, le complicazioni e la sopravvivenza del paziente.
- Valutare la qualità della vita dei pazienti trapiantati pediatrici.
- Correlare i cambiamenti durante il processo di trapianto con la qualità della vita dei pazienti.
- Identificare le aree per il miglioramento della qualità e l'armonizzazione della pratica clinica.
- Sostenere la generazione di conoscenze sul processo di trapianto pediatrico e la promozione della ricerca.

Soddisfacendo questi obiettivi, PETER mira a migliorare la cura e gli esiti dei pazienti trapiantati pediatrici.

## 5. CARATTERISTICHE DEL REGISTRO

Peter è progettato per raccogliere prospetticamente i dati clinici del processo di trapianto pediatrico parte della gestione del paziente.

La raccolta dei dati per PETER non richiederà ulteriori esami ospedalieri, ricoveri e/o visite al di là delle cure standard fornite. Gli interventi saranno di raccolta dei dati sullo stato di salute, già presenti nel fascicolo clinico, e della qualità della vita riportata dal paziente/genitore.

### 5.1. Criteri di inclusione dei pazienti.

I pazienti di età inferiore ai 18 anni che sono stati sottoposti a trapianto di organi solidi e/o di cellule staminali ematopoietiche dopo che la loro inclusione nella lista d'attesa del trapianto sarà inclusa o seguita.

## 5.2. Criteri di esclusione dei pazienti.

- Trapiantati dopo i 18 anni.
- Follow-up periodico dei trapianti al di fuori dell'UE.
- Mancata accettazione del consenso informato.

### 5.3. Operatori sanitari inclusi nel registro

L'obiettivo del registro PETER è quello di raccogliere dati da pazienti che soddisfano i criteri di inclusione specificati.

Questi dati sono raccolti da HCP all'interno della rete ERN-TransplantChild, nonché da HCP esperti non TransplantChild e attraverso reti cliniche nazionali e/o regionali nei paesi europei.

A partire dall'agosto 2023, in 21 Stati membri dell'UE sono presenti 40 HCP ERN-TransplantChild.

### 5.4. Raccolta dati

I dati raccolti non includono dati demografici o identificativi del paziente.

Ogni paziente riceverà un codice interno pseudonimizzato secondo il sistema della piattaforma Xolomon. Peter sta lavorando all'implementazione dello strumento di pseudonimizzazione ERDRI.spider (Secure Privacy-preserving Identity Management in Distributed Environments for Research), raccomandato dalla Commissione Europea.

Per la raccolta dei dati clinici verrà utilizzata una piattaforma online (Xolomon) con protocolli che garantiscono la sicurezza dell'inserimento dei dati. Solo gli utenti registrati e autorizzati dal Principal Investigator come partecipanti allo studio potranno inserire i dati sulla piattaforma.

I dati sulla qualità della vita saranno raccolti attraverso un'applicazione mobile progettata da Xolomon. Ai pazienti verrà fornito un nome utente e una password per l'applicazione mobile, che dovrà essere modificata al primo login. Le informazioni del foglio illustrativo saranno generate dall'applicazione web dallo sperimentatore che ha arruolato il paziente.

### 5.5. Dati da raccogliere

I principali elementi di dati comprenderanno il "Set di dati comuni per la registrazione delle malattie rare" sviluppato dal JRC (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/set-of-common-data-elements>) per affrontare le specificità del trapianto pediatrico, una condizione complessa, rispetto alle malattie rare.

Seguendo gli obiettivi del registro PETER, i dati saranno raccolti prospetticamente sulle caratteristiche del paziente, i dati sui trapianti e i risultati. I dati post-trapianto saranno registrati 3 mesi dopo il trapianto e successivamente ogni anno, fino al completamento del passaggio all'assistenza sanitaria per adulti (fig.2).





Figura 2: Dati richiesti durante tutte le fasi del trapianto

## 5.6. Archiviazione dei dati

Peter è un registro centralizzato. Tutti i dati vengono trasferiti al database centrale PETER utilizzando Xolomon Software. Il Software, sviluppato da Xolomon Tree S.L (info@xolomon.com), è il software elettronico di acquisizione dati (EDC) e di trasferimento scelto per sviluppare il PETER. Xolomon è un software SaaS (Software as a Service) EDC (Electronic Data Capture) ed è un'applicazione web multi-tenant. L'infrastruttura software è ospitata in Microsoft Azure. I dati di studio saranno archiviati su un server Microsoft Azure protetto con un livello appropriato di crittografia basato sulla regione "Europa occidentale" di Azure. Anche se Microsoft non rivela la posizione pubblica dei suoi server, i data center che supportano e ospitano la regione dell'Europa occidentale si trovano in Irlanda (area Dublino).

## 5.7. Analisi dei dati

Le analisi statistiche saranno effettuate sulla base di un protocollo di studio. Saranno sviluppate interrogazioni, in collaborazione con esperti clinici, per interrogare il PETER DB per generare le statistiche descrittive e le informazioni pertinenti necessarie per pianificare le analisi statistiche previste dal protocollo di studio. I dati del registro sosterranno gli studi osservazionali basati sull'uso secondario dei dati disponibili, in conformità con le leggi dell'UE e nazionali applicabili, e nel contesto degli orientamenti e degli orientamenti e orientamenti della piattaforma europea dei dati sanitari e del JRC/EU RD.

## 5.8. Gestione dei dati e qualità

Peter Registry ha un piano di garanzia dei dati di qualità (QDAP) che comprende le strutture di governance, le politiche, le procedure e i protocolli per gestire la qualità dei dati e delle informazioni, nonché considerazioni etiche, legali, di sicurezza e sulla privacy.

Il QDAP comprende i controlli stabiliti sulla piattaforma stessa per garantire la qualità dei dati, nonché il piano di audit e di garanzia della qualità per valutare e monitorare le misure stabilite nel QDAP.

## 5.9. Integrazione e interoperabilità dei registri

Il registro Peter è iscritto alla piattaforma EU RD, ERDRI.dor — European Directory of Registries (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/erdrdor/register/list/place/ES>). Si promuoveranno sinergie con altri registri delle ERN attraverso la task force dei registri delle ERN e l'ERICA.

Il registro Peter sarà interoperabile con le piattaforme europee.

## 6. REQUISITI PER L'INTEGRAZIONE DEI DATI DEI PAZIENTI NEL REGISTRO

### 6.1. Approvazione preventiva da parte dei comitati etici locali degli HCP

Il protocollo del registro sarà presentato ai comitati etici (CE) degli HCP coinvolti. Inoltre, le CE del PCC interessato autorizzeranno in anticipo qualsiasi ricerca effettuata utilizzando i dati del registro PETER.

### 6.2. Consenso informato

L'acquisizione preventiva del consenso informato del paziente/tutor prima della loro iscrizione nel registro è la base giuridica del registro.

Gli investigatori devono spiegare a ciascun paziente (o rappresentante legale) la natura del registro PETER, il suo scopo, il tipo di dati raccolti, la durata prevista e i potenziali rischi e benefici coinvolti. Ogni paziente deve essere informato che il consenso ad avere i suoi dati nel registro PETER è volontario, che può recedere dal registro in qualsiasi momento e che la revoca del consenso non influirà sul suo successivo trattamento medico o rapporto con il medico curante. Il consenso informato sarà dato mediante una dichiarazione scritta standard, utilizzando un linguaggio non tecnico.

Il paziente/tutor deve leggere e prendere in considerazione la dichiarazione prima di firmarla e datarla, e deve ricevere una copia del documento firmato da conservare. Se il soggetto non è in grado di leggere o firmare il documento, può essere presentato oralmente e/o firmato dal rappresentante legale del soggetto, se testimoniato da una persona non coinvolta nel registro, indicando che il paziente non è stato in grado di leggere o firmare documenti. Le informazioni su un paziente non possono essere inserite nel registro PETER prima che sia stato ottenuto il suo consenso informato. Il consenso informato fa parte del protocollo e deve essere presentato dall'investigatore alla CE locale.

## 7. PROTEZIONE DEI DATI

Poiché i dati personali saranno registrati e conservati in formato pseudonimizzato nel database centrale PETER utilizzando Xolomon Software, tutte le parti coinvolte nello sviluppo del registro manterranno la massima riservatezza per garantire che non venga violata né la privacy personale né la privacy delle famiglie dei pazienti che partecipano ai registri.

I dati saranno trattati esclusivamente da personale autorizzato che partecipa allo sviluppo del registro PETER. L'accesso ai sistemi informatici e ai locali in cui sono conservati sarà controllato da adeguate misure di sicurezza conformi ai requisiti della normativa sulla privacy.

Il trattamento dei dati personali dei pazienti che partecipano al registro PETER, e in particolare in relazione ai dati relativi al consenso, sarà conforme alla normativa locale sulla privacy e al Regolamento generale sulla protezione dei dati 2016/679 (GDPR) dell'Unione Europea.

## 8. GOVERNANCE

In conformità con il QDAP, gli organi di governance sono delineati nel mandato di riferimento della commissione PETER (ToR), che definisce il comitato PETER come il più alto organo direttivo (incluso nel più alto organo direttivo dell'ERN TransplantChild), **guidato dal coordinatore del registro PETER (Dra. Paloma Jara. Ospedale universitario La Paz)**. Inoltre, sono stati istituiti altri organi direttivi come il comitato esecutivo e il comitato per l'accesso ai dati per supervisionare lo sviluppo del registro e delle richieste di accesso ai dati. Le strutture di governance del PETER sono illustrate nella figura seguente (fig.3):

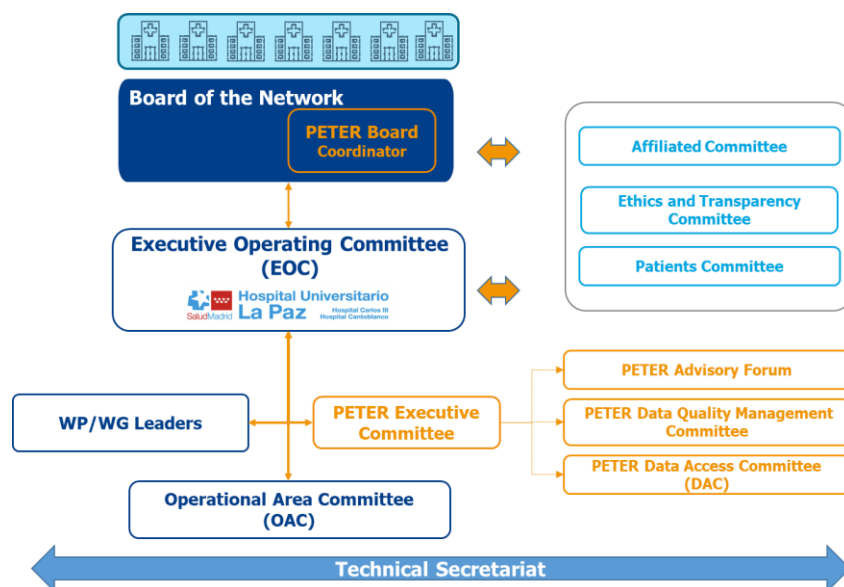


Figura 3: Strutture di governance del registro PETER nel quadro dell'ERN TransplantChild.

Il Comitato PETER è supportato nelle sue attività da un apposito Segretariato Tecnico di TransplantChild situato in Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid, Spagna (contatto: Numero di telefono: + 34 917.27.75.76; posta elettronica; [coordination@transplantchild.eu](mailto:coordination@transplantchild.eu)).

## 9. FINANZIAMENTO

Il registro istituito è stato cofinanziato dal programma dell'Unione europea per la salute (2014-2020). Agenzia esecutiva per i consumatori, la salute, l'agricoltura e l'alimentazione (CHAFEA). Numero della convenzione di sovvenzione: 947629 — PETER — HP-PJ-2019. Sovvenzione di 199 981,42 EUR.

## 10. ENTRATA IN VIGORE, REVISIONE E MODIFICHE

Questo protocollo entrerà in vigore una volta approvato dal comitato PETER.

Il presente protocollo è riesaminato e aggiornato, se necessario, su base annuale.

Tuttavia, qualsiasi membro del comitato PETER può proporre modifiche al presente protocollo per motivi giustificati.

In tal senso, ogni proposta è accompagnata da una relazione esplicativa sulle cause e la portata dell'emendamento proposto. Le proposte saranno presentate dal coordinatore della commissione PETER alle riunioni periodiche del comitato PETER e le decisioni e gli accordi saranno registrati nel verbale della riunione.

Qualsiasi modifica del protocollo è comunicata agli HCP membri della rete e caricata e diffusa dal centro di coordinamento.

Ogni membro della rete deve rispettare le regole e i principi enunciati nel presente protocollo.