



**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 **PETER**



Clausola di esclusione della responsabilità

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

STORIA DEI DOCUMENTI

Data di rilascio	Version	Modifiche apportate/motivazione di questo problema
05.03.2020	1.0	Versione iniziale
02.11.2023	2.0	Aggiornamento del protocollo
14.06.2024	2.1	Cambio del Principal Investigator

DOCUMENTO FIRMATO

Redatta da:	Approvato da:
Posizione: Comitato esecutivo	Posizione: Coordinatore di rete per conto di PETER & Network Board
Data: 13.06.2024	Francisco Hernández Oliveros Data: 14.06.2024

LIVELLO DI DIFFUSIONE

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

INFORMAZIONI NEL DOCUMENTO

PROTOCOLLO DI REGISTRAZIONE DI PETER

Tipo di documento ERN: protocollo

Riferimento tassonomico: Comunicazione delle attività delle ERN

ERN: TrapiantoBambino

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

TABELLA DEI CONTENUTI

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO	3
1. Antecedentes y justificación	4
Trasplante pediátrico	5
2. Objetivo	5
3. Alcance	5
4. Concepto y objetivos del registro de Peter	5
5. Características del registro	6
5.1. Criterios de inclusión del paciente.	6
5.2. Criterios de exclusión del paciente.	7
5.3. Hospitales incluidos en el registro	7
5.4. Recolección de datos	7
5.5. Datos que deben recopilarse	7
5.6. Almacenamiento de datos	8
5.7. Análisis de datos	8
5.8. Gestión y calidad de los datos	8
5.9. Integración e interoperabilidad del registro	9
6. Requisitos para la integración de los datos del paciente en el registro	9
6.1. Aprobación previa por los Comités de Ética locales de los Hospitales	9
6.2. Consentimiento informado	9
7. Protección de datos	10
8. Gobernanza	10
9. Financiación	11
10. Entrada en vigor, revisión y modificaciones	11

1. CONTESTO E GIUSTIFICAZIONE

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

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

Attualmente, la ERN TransplantChild ha 40 ospedali europei di 21 Stati membri dell'UE (SM), a cui partecipano 33 membri a pieno titolo (FM) e 7 partner affiliati (AP). L'obiettivo di ERN TransplantChild è rafforzare e migliorare la speranza e la qualità della vita dei pazienti pediatrici che necessitano di trapianto nell'UE, nonché delle loro famiglie, attraverso: (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 ai trapianti pediatrici; (2) sviluppare e riunire gli sforzi all'interno della rete per procedure, informazioni, formazione, conoscenze ed esperienze migliori, inclusive e innovative; (3) integrare le parti interessate nel processo di trapianto e mettere a loro disposizione conoscenze e informazioni. Questa visione è particolarmente necessaria nel trapianto pediatrico rispetto al trapianto di adulti, dove il numero di pazienti per organo trapiantato è più alto.

I registri e le banche dati dei pazienti sono strumenti chiave per sviluppare la ricerca clinica nel campo delle malattie rare, migliorando l'assistenza ai pazienti e la pianificazione sanitaria. Sono il modo migliore per mettere in comune i dati per ottenere dimensioni del campione sufficienti per indagini epidemiologiche o cliniche. I registri fungono da 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 tutti i livelli appropriati, compresa l'UE, a fini epidemiologici, registri e banche dati, pur essendo consapevoli dell'indipendenza della governance. 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 sui registri delle malattie rare e di elaborare norme specifiche per l'interoperabilità dei registri delle malattie rare ("norme del CCR" elaborate dal *Centro comune di ricerca della Commissione*).

Trapianto pediatrico.

Il trapianto pediatrico, sia il trapianto di organi solidi (TOS) che il trapianto di progenitori ematopoietici (HTP), hanno cambiato drasticamente l'aspettativa di vita di molti bambini fornendo un trattamento per malattie o condizioni complesse che altrimenti non sarebbero sopravvissute. In tutto il mondo, circa 150.000 TOS e 80.000 TPH vengono eseguiti ogni anno. Il trapianto pediatrico rappresenta circa il 10% di tutti i TOS e il 20% di tutti i TPH. Tra il 2012 e il 2016, nell'Unione europea sono stati eseguiti circa 7.741 TOS pediatrici e 14.717 TPH pediatrici, dati che continuano ad aumentare l'età pediatrica.

Sia TOS che TPH offrono la possibilità di una cura, ma allo stesso tempo aumentano il rischio di mortalità correlata al trattamento e di effetti collaterali a lungo termine. Cioè, il trapianto sostituirebbe la malattia allo stadio terminale con uno stato di malattia cronica più sostenibile e, in quanto tale, con profonde conseguenze cliniche e psicosociali. La cura dei trapianti è tuttavia una sfida medica, poiché un trapianto efficace richiede un approccio di squadra interdisciplinare, supportando la procedura di trapianto nei processi comuni per TOS e TPH, come ad esempio: trattamento immunosoppressivo, ricostituzione immunitaria, rigetto, tolleranza, rischio di infezione, transizione alla cura degli adulti e benessere psicosociale.

2. OBIETTIVO

Il presente documento mira a coprire in modo esaustivo gli aspetti chiave che definiscono il registro PETER e il suo funzionamento. Comprende le sue caratteristiche, 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 **ciascun ospedale (HCP) coinvolto nel registro PETER. I ricercatori responsabili garantiscono che il registro PETER sia attuato conformemente al presente protocollo, seguendo le istruzioni e le procedure descritte nel presente documento.**

4. CONCETTO E OBIETTIVI DI PETER'S RECORD

Il registro europeo dei trapianti pediatrici (PETER) nasce dalla necessità di integrare l'approccio trasversale al trapianto pediatrico e le relazioni sulla qualità della vita delle misure di esito 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 le variabili delle diverse fasi del processo di trapianto. Inoltre, aumenterà la conoscenza della procedura di trapianto nei bambini, con l'obiettivo di rilevare i determinanti dell'efficacia del trapianto, che consentirà lo sviluppo di linee di ricerca per migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti pediatrici e delle loro famiglie.

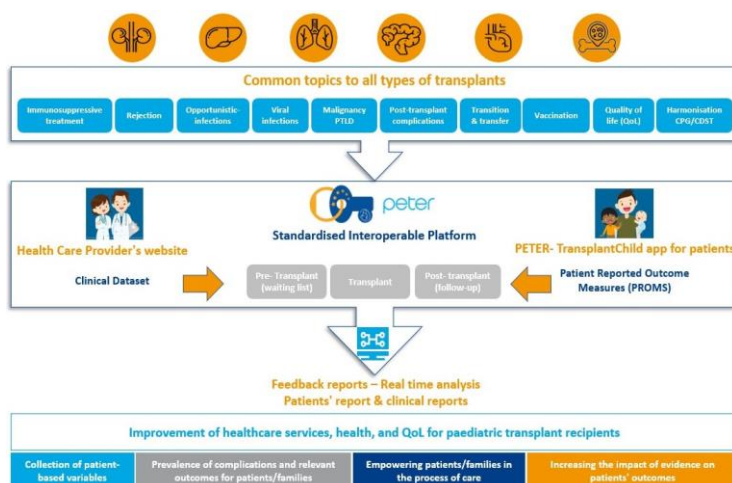


Figura 1: Approccio alla registrazione di Peter

L'obiettivo generale è descrivere lo stato di salute dei pazienti trapiantati in età pediatrica, dalla loro inclusione in lista d'attesa e durante il follow-up post-trapianto, sia dal punto di vista clinico che dal proprio (qualità della vita). Rispettare gli standard europei dei principi *FAIR* migliorandone la ricercabilità, l'accessibilità, l'interoperabilità e il riutilizzo e nel pieno rispetto delle attuali politiche di protezione dei dati.

Gli obiettivi specifici sono:

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

Raggiungendo questi obiettivi, PETER mira a migliorare la cura e gli esiti dei riceventi di trapianto pediatrico.

5. CARATTERISTICHE DEL REGISTRO

PETER è progettato per raccogliere prospetticamente dati clinici dal processo di trapianto pediatrico, come parte della gestione del paziente.

La raccolta dei dati per PETER non richiederà ulteriori esami ospedalieri, ricoveri o visite oltre le cure standard fornite. Gli interventi saranno finalizzati alla raccolta dei dati sullo stato di salute, già presenti nella cartella clinica, e sulla qualità della vita riferita dal paziente/genitori.

5.1. Criteri di inclusione del paziente.

I pazienti di età inferiore ai 18 anni che hanno ricevuto o riceveranno un trapianto di organo solido o di progenitore ematopoietico possono essere inclusi nel registro PETER dalla loro inclusione nella lista d'attesa per il trapianto.

5.2. Criteri di esclusione del paziente.

- Trapiantati dopo i 18 anni.
- Monitoraggio regolare dei trapianti al di fuori dell'UE.
- Non accettazione del consenso informato.

5.3. Ospedali inclusi nel registro

Lo scopo del registro PETER è raccogliere dati dai pazienti che soddisfano i criteri di inclusione specificati.

Questi dati sono raccolti da ospedali appartenenti all'ERN-TransplantChild, nonché da ospedali esperti non inclusi in TransplantChild e attraverso reti cliniche nazionali e / o regionali nei paesi europei.

Ad agosto 2023 vi erano 40 operatori sanitari ERN-TransplantChild situati in 21 Stati membri dell'UE.

5.4. Raccolta dei dati

I dati raccolti non includono dati demografici o identificativi dei pazienti.

Ogni paziente riceverà un codice interno pseudonimizzato secondo il sistema della piattaforma Xolomon. PETER sta lavorando all'attuazione 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 è utilizzata una piattaforma online (Xolomon) con protocolli che garantiscono la sicurezza dell'inserimento dei dati. Solo gli utenti registrati e autorizzati dallo sperimentatore principale come partecipanti allo studio possono inserire 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'app mobile, che dovranno modificare al primo accesso. Le informazioni per il paziente (QR, username e password) saranno generate dall'applicazione web dal ricercatore che ha arruolato il paziente.

5.5. Dati da raccogliere

I dati di base comprendono l'insieme 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, saranno raccolti dati prospettici sulle caratteristiche dei pazienti, i dati sui trapianti e gli esiti. I dati post-trapianto saranno registrati 3 mesi dopo

il trapianto e annualmente, fino al completamento del passaggio alle cure mediche 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 il software Xolomon. Il Software, sviluppato da Xolomon Tree S.L (info@xolomon.com), è il software di acquisizione elettronica dei dati (EDC) e 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 su Microsoft Azure. I dati dello studio saranno archiviati su un server Microsoft Azure sicuro con un adeguato livello di crittografia basato sulla regione Azure "Europa occidentale". Sebbene Microsoft non riveli la posizione pubblica dei suoi server, i data center che supportano e ospitano la regione dell'Europa occidentale si trovano in Irlanda (area di Dublino).

5.7. Analisi dei dati

Le analisi statistiche saranno effettuate sulla base di un protocollo di studio. Saranno effettuate consultazioni, in collaborazione con esperti clinici, per consultare la banca dati PETER, al fine di generare le statistiche descrittive e le informazioni pertinenti necessarie per pianificare le analisi statistiche previste nel protocollo di studio. I dati del registro sostengono gli studi osservazionali basati sull'uso secondario dei dati disponibili, conformemente alla legislazione dell'UE e nazionale applicabile e nel contesto degli orientamenti e degli orientamenti sullo spazio europeo dei dati sanitari e sullo sviluppo rurale del JRC/UE.

5.8. Gestione e qualità dei dati

Il registro PETER dispone di un *piano di garanzia della qualità dei dati (QDAP)* che comprende strutture di governance, politiche, procedure e protocolli per la gestione della qualità dei dati e delle informazioni, nonché considerazioni etiche, legali, di sicurezza e di privacy.

Il QDAP comprende i controlli stabiliti nella 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 del registro

Il registro PETER è registrato sulla piattaforma dell'UE per le malattie rare (EU RD), ERDRI.dor – European Registry Directory (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/erdridor/register/list/place/ES>). Le sinergie con altri registri delle ERN saranno promosse attraverso il gruppo di lavoro sui registri delle ERN e il progetto ERICA.

Il registro PETER è interoperabile con le piattaforme europee.

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

6.1. Previa approvazione da parte dei Comitati Etici Ospedalieri locali

Il protocollo di registrazione sarà presentato ai Comitati Etici (CE) degli ospedali coinvolti. Inoltre, la CE autorizzerà preventivamente qualsiasi ricerca effettuata utilizzando i dati PETER.

6.2. Consenso informato

L'acquisizione preventiva del consenso informato del paziente/tutore prima della sua iscrizione nel registro costituisce la base giuridica del registro.

I ricercatori dovrebbero spiegare a ciascun paziente (o rappresentante legale) la natura del record 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 a inserire i propri dati nel registro PETER è volontario, che può essere ritirato dal registro in qualsiasi momento e che la revoca del consenso non influirà sul successivo trattamento medico o sul rapporto con il medico curante. Il consenso informato è espresso mediante una dichiarazione scritta standard, utilizzando un linguaggio non tecnico.

Il paziente / tutore deve leggere e considerare la dichiarazione prima di firmarla e datarla e deve ricevere una copia del documento firmato per conservarlo. Se il soggetto non è in grado di leggere o firmare il documento, può essere presentato oralmente o firmato dal rappresentante legale designato del soggetto, se assistito da una persona non coinvolta nella registrazione, indicando che il paziente non è stato in grado di leggere o firmare i documenti. Le informazioni su un paziente non possono essere inserite nel registro PETER prima di aver ottenuto il consenso informato. Il consenso informato fa parte del protocollo e deve essere presentato dal ricercatore alla CE locale.

7. PROTEZIONE DEI DATI

Poiché i dati personali saranno registrati e conservati in formato pseudonimizzato nella banca dati centrale PETER utilizzando il software Xolomon, tutte le parti coinvolte nello sviluppo del registro manterranno la massima riservatezza per garantire che la privacy personale e la privacy delle famiglie dei pazienti che partecipano ai registri non siano violate.

I dati saranno trattati esclusivamente da personale autorizzato coinvolto nello 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 legislazione locale sulla privacy e al Regolamento generale sulla protezione dei dati 2016/679 (GDPR) dell'Unione europea.

8. GOVERNANCE

Secondo il QDAP, gli organi direttivi sono descritti nel mandato PETER (ToR), che definisce il Consiglio PETER come il più alto organo direttivo (incluso nel più alto organo direttivo della ERN TransplantChild), **guidato dal coordinatore del registro PETER (Dr. Francisco Hernández. Ospedale Universitario La Paz)**. Inoltre, altri organi direttivi, come il Comitato esecutivo e il Comitato per l'accesso ai dati, sono stati istituiti per supervisionare lo sviluppo del registro e delle richieste di accesso ai dati. Le strutture di governance di PETER sono illustrate nella figura seguente (fig. 3).

Il Consiglio PETER è supportato da un Segretariato Tecnico di TransplantChild, situato a Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid, Spagna (contatto: Numero di telefono: +34 917.27.75.76; e-mail; coordinazione@transplantchild.eu).

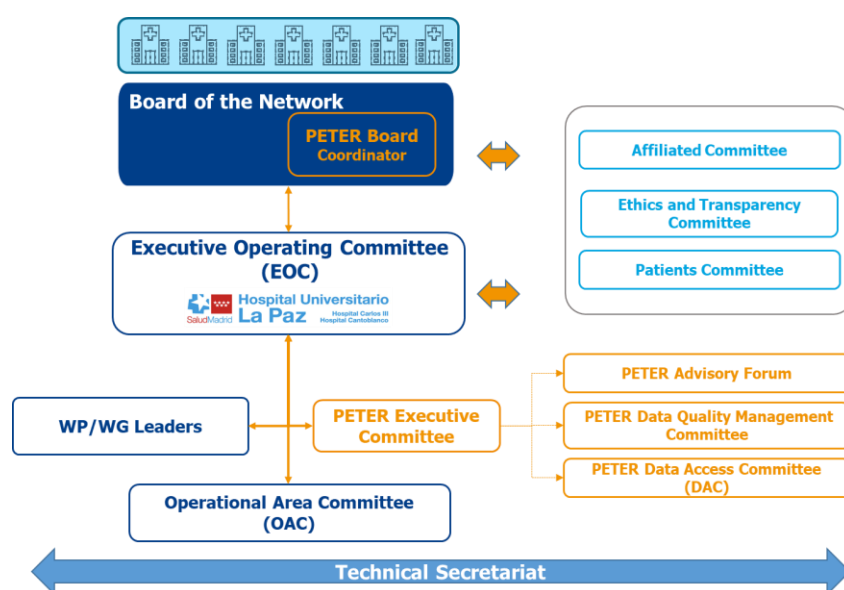


Figura 3: Strutture di governance del registro PETER nel quadro delle ERN TransplantChild.

9. FINANZIAMENTO

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

10. ENTRATA IN VIGORE, REVISIONE E MODIFICHE

Tale protocollo entrerà in vigore una volta approvato dal consiglio di amministrazione di PETER. Tale protocollo è riesaminato e aggiornato, se necessario, ogni anno.

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

A tale riguardo, ogni proposta è accompagnata da una relazione esplicativa sulle cause e sulla portata dell'emendamento proposto. Le proposte saranno presentate dal coordinatore dell'ufficio di registrazione PETER in occasione delle riunioni periodiche del comitato PETER e le decisioni e gli accordi saranno registrati nel verbale della riunione.

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

Ciascun membro della rete rispetta le norme e i principi stabiliti nel presente protocollo.