



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

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

PAEDIATRIC
TRANSPLANTATION
EUROPEAN
REGISTRY



peter

Europeisk pediatrik transplantasjonsregister

PETER

Peter registerprotokoll



Co-funded by the European Union,
by the project GA 947629

Dato for ikrafttredelse: V2.1 14. juni 2024

Ansvarsfraskrivelse

Innholdet i denne rapporten representerer bare forfatterens mening og er hans eneansvar; kan ikke anses å gjenspeile synspunktene til EU-kommisjonen, HaDEA eller noe annet organ i EU. EU-kommisjonen påtar seg intet ansvar for bruk som kan gjøres av informasjonen som finnes der.

HISTORIE AV DOKUMENTER

Utstedelsesdato	Versjon	Endringer/grunner til dette problemet
05.03.2020	1.0	Opprinnelig versjon
2.11.2023	2.0	Oppdatering av protokollen
14.06.2024	2.1	Endring av hovedetterforsker

UNDERSKREVET DOKUMENT

Utarbeidet av:	Godkjent av:
Posisjon: Eksekutivkomité	Posisjon: Nettverkskoordinator på vegne av PETER & Network Board
Dato: 13.06.2024	Hotell i nærheten av Francisco Hernández Oliveros Dato: 14.06.2024

GRAD AV SPREDNING

PU	Offentlig	<input checked="" type="checkbox"/>
I TILLEGG TIL	Kun intern bruk	<input type="checkbox"/>
KO	Fortrolig, bare for konsortiummedlemmer (herunder kommisjonstjenester)	<input type="checkbox"/>

INFORMASJON I DOKUMENTET

PETERS REGISTRERINGS PROTOKOLL

Typ av ERN-dokument: Protokoll

Taksonomisk referanse: Rapportering av ERN-aktiviteter

ERN: Transplantasjonsbarn

Se SOP00 Standard Operating Procedure (SOP) for håndtering av transplantasjonsChild-dokumentasjon for mer informasjon om denne klassifiseringen.

INNHALDSTABELL

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO	3
1. Antecedentes y justificación	4
Trasplante pediátrico	4
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	9
8. Gobernanza	10
9. Financiación	11
10. Entrada en vigor, revisión y modificaciones	11

1. BAKGRUNN OG BEGRUNNELSE

Etableringen i 2017 av Europakommisjonen for europeiske referansenettverk (ERN) for sjeldne sykdommer eller komplekse tilstander som krever høyt spesialisert behandling, ekspertise og ressurser, var en viktig milepæl for å sikre tilgang og spesialisert omsorg for disse pasientene. Dette initiativet gjorde det mulig å mobilisere de beste tverrfaglige teamene og utveksling av kompetanse over hele Europa. ERN-TransplantChild er et av de 24 nettverkene som ble lansert i 2017, i samsvar med artikkel 12 av 2011 i "Direktivet om pasientrettigheter i grenseoverskridende helsetjenester" innen sjeldne, komplekse eller lave prevalenssykdommer eller tilstander.

ERN TransplantChild er det eneste nettverket som fokuserer på en kompleks prosedyre som pediatrik transplantasjon, som er en kompleks og lav prevalens tilstand som krever høyt spesialisert kunnskap og ressurser. Dagens tilnærminger er utilstrekkelige for å fullt ut adressere langsiktig graft og pasientoverlevelse, samtidig som det gir best mulig livskvalitet.

I dag har ERN TransplantChild 40 europeiske sykehus fra 21 EU-medlemsstater (MS), hvor 33 fullverdige medlemmer (FM) og 7 tilknyttede partnere (AP) deltar. Målet med ERN TransplantChild er å styrke og forbedre håpet og livskvaliteten til pediatriske pasienter som trenger transplantasjon i EU, så vel som deres familier, ved å: Sikre deres tilgang gjennom nettverket til best mulig pleiepraksis og støtteprosedyrer knyttet til en tverrgående og tverrfaglig tilnærming til pediatrik transplantasjon; (2) utvikle og samle innsats innenfor nettverket for bedre, inkluderende og innovative prosedyrer, informasjon, opplæring, kunnskap og erfaring; (3) integrere interessenter i transplantasjonsprosessen og gjøre kunnskap og informasjon tilgjengelig for dem. Dette synet er spesielt nødvendig ved pediatrik transplantasjon sammenlignet med voksen transplantasjon, hvor antall pasienter per transplantert organ er høyere.

Pasientregistre og databaser er viktige verktøy for å utvikle klinisk forskning innen sjeldne sykdommer, forbedre pasientbehandling og helseplanlegging. De er den beste måten å samle data på for å oppnå tilstrekkelig prøvestørrelse for epidemiologisk eller klinisk undersøkelse. Registerne fungerer som et rekrutteringsverktøy for å lansere studier med fokus på sykdomsetiologi, patogenese, diagnose eller terapi. Den 8. juni 2009 anbefalte Rådet for Den europeiske union at medlemsstatene på området sjeldne sykdommer eller komplekse tilstander vurderte å støtte alle egnede nivåer, herunder EU, for epidemiologiske formål, registre og databaser, samtidig som de var klar over uavhengig styring. For å støtte denne prosessen, og særlig samvirkingsevnen til data i sjeldne sykdomsregistre, besluttet Kommisjonen å opprette en europeisk plattform for sjeldne sykdomsregistre og utarbeide særlige standarder for samvirkingsevnen for sjeldne sykdomsregistre («JRC-standarder» utarbeidet av *Kommisjonens felles forskningscenter*).

Pediatrik transplantasjon.

Pediatrik transplantasjon, både solid organtransplantasjon (TOS) og hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HTP), har dramatisk endret forventet levealder for mange barn ved å gi behandling for komplekse sykdommer eller tilstander som ikke ville ha overlevd ellers. På

verdensbasis utføres rundt 150,000 TOS og 80,000 TPH årlig. Pediatrisk transplantasjon står for omtrent 10 % av alle TOS og 20 % av all TPH. Mellom 2012 og 2016 ble det utført omtrent 7.741 pediatrike TOS og 14,717 pediatrike TPHer i EU, data som fortsetter å øke pediatrik alder.

Både TOS og TPH tilbyr muligheten for en kur, men samtidig øke risikoen for behandlingsrelatert dødelighet og langsiktige bivirkninger. Det vil si at transplantasjon vil erstatte sluttstadiets sykdom med en mer bærekraftig kronisk sykdomstilstand og som sådan med dype kliniske og psykososiale konsekvenser. Transplantasjonsbehandling er imidlertid en medisinsk utfordring, da effektiv transplantasjon krever en tverrfaglig teamtilnærming, som støtter transplantasjonsprosedyren i vanlige prosesser for TOS og TPH, for eksempel: immunsuppressiv behandling, immunrekonstituering, avvisning, toleranse, risiko for infeksjon, overgang til voksenomsorg og psykososialt velvære.

2. MÅL

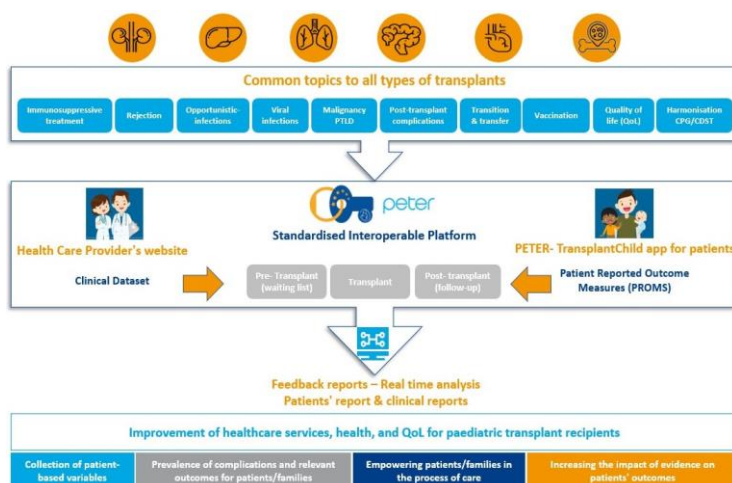
Dette dokumentet tar sikte på å dekke de viktigste aspektene som definerer PETER-registeret og dets funksjon. Forstår dens egenskaper, juridiske aspekter, pasienters rettigheter, databeskyttelse, styring knyttet til driften og finansieringshensyn.

3. OMFANG

Dette dokumentet gjelder for **hvert sykehus (HCP) som er involvert i PETER-registeret. De ansvarlige forskerne skal påse at PETER-registeret gjennomføres i samsvar med denne protokollen, etter instruksene og prosedyrene beskrevet i dette dokumentet.**

4. PETERS REKORDBEGREP OG MÅL

Det europeiske pediatrike transplantasjonsregisteret (PETER) oppstår fra behovet for å integrere tverrsnittstilnærmingen til pediatrike transplantasjons- og livskvalitetsrapporter for pasientrapporterte utfallsmål (PROM) (figur.1). Peter muliggjør rasjonell, effektiv og interoperabel tilgang til informasjon om alle typer pediatrik transplantasjon. Peter er basert på en transversal tilnærming uavhengig av type transplantasjon, integrere variabler fra de ulike faser av transplantasjonsprosessen. I tillegg vil det øke kunnskapen om transplantasjonsprosedyren hos barn, med sikte på å oppdage determinanter av transplantasjonens effektivitet, noe som vil tillate utvikling av forskningslinjer for å forbedre overlevelse og livskvalitet for pediatrike pasienter og deres familier.



Figur 1: Peters registreringsmetode

Det overordnede målet er å beskrive helsetilstanden til transplantasjonspasienter i pediatrik alder, fra deres inkludering i ventelisten og under oppfølging etter transplantasjon, både fra klinisk synspunkt og fra egen (livskvalitet). Overholde de europeiske standardene for FAIR-prinsippene ved å forbedre deres søkbarhet, tilgjengelighet, interoperabilitet og gjenbruk, og i full respekt for gjeldende retningslinjer for databeskyttelse.

De spesifikke målene er:

- Vurdere langsiktig effekt og sikkerhet av transplantasjonen.
- Evaluere kliniske utfall, inkludert transplantatoverlevelse, komplikasjoner og pasientoverlevelse.
- Vurdere livskvaliteten til pediatriske transplantasjonsmottakere.
- Korrelere endringer under transplantasjonen med pasientens livskvalitet.
- Identifisere områder for kvalitetsforbedring og harmonisering av klinisk praksis.
- Støtte generering av kunnskap om pediatrik transplantasjon prosessen og fremme av forskning.

Ved å nå disse målene, har PETER som mål å forbedre omsorg og utfall av pediatrik transplantasjon mottakere.

5. KJENNETEGN VED REGISTERET

Peter er utformet for å prospektivt samle kliniske data fra pediatrik transplantasjon prosessen, som en del av pasientbehandling.

Datainnsamling for PETER vil ikke kreve ytterligere sykehusundersøkelser, innleggelses eller besøk utover standardbehandlingen. Tiltakene vil være å samle inn helsestatusdata, som allerede er til stede i den kliniske journalen, og livskvalitet rapportert av pasienten/foreldrene.

5.1. Kriterier for inklusjon av pasienter.

Pasienter under 18 år som har fått eller vil få et solidt organ eller hematopoetisk stamcelletransplantasjon, kan inkluderes i PETER-registeret fra deres inklusjon i transplantasjonsventelisten.

5.2. Kriterier for eksklusjon av pasienter.

- Transplantasjonsmottakere etter fylte 18 år.
- Regelmessig overvåking av transplantasjon utenfor EU.
- Ikke-aksept av informert samtykke.

5.3. Sykehus som inngår i registeret

Formålet med PETER-registeret er å samle inn data fra pasienter som oppfyller de spesifiserte inklusjonskriteriene.

Disse dataene er hentet fra sykehus som tilhører ERN-TransplantChild, samt fra ekspertsykehus som ikke er inkludert i TransplantChild og gjennom nasjonale og/eller regionale kliniske nettverk i europeiske land.

Per august 2023 er det 40 ERN-TransplantChild HCP-er lokalisert i 21 EU MS.

5.4. Datainnsamling

De innsamlede dataene skal ikke omfatte demografiske data eller pasientidentifikatorer.

Hver pasient vil motta en pseudonymisert intern kode i henhold til Xolomon plattform system. Peter arbeider med implementeringen av EC-anbefalt ERDRI.spider (*Secure Privacy-bevaring Identity Management in Distributed Environments for Research*) pseudonymiseringsverktøy.

En online plattform (Xolomon) med protokoller som sikrer sikkerheten for dataregistrering, skal brukes til innsamling av kliniske data. Bare brukere som er registrert og godkjent av hovedforskeren som deltakere i undersøkelsen, kan legge inn data på plattformen.

Livskvalitetsdata vil bli samlet inn gjennom en mobilapplikasjon designet av Xolomon. Pasienter vil få et brukernavn og passord for mobilappen, som de må endre ved første innlogging. Informasjonen til pasienten (QR, brukernavn og passord) vil bli generert fra webapplikasjonen av forskeren som har registrert pasienten.

5.5. Data som skal samles inn

Kjernerdataelementene skal omfatte et sett av felles dataelementer for registrering av sjeldne sykdommer, utviklet av FRC (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/set-of-common-data-elements>) for å behandle spesifisiteter ved pediatrik transplantasjon, en kompleks tilstand, sammenlignet med sjeldne sykdommer.

I henhold til målene i PETER-registeret vil det bli samlet inn prospektive data om pasientkarakteristika, transplantasjonsdata og utfall. Data etter transplantasjon vil bli registrert 3 måneder etter transplantasjon og årlig, inntil overgangen til voksen medisinsk behandling er fullført (fig.2).



Figur 2: Data som kreves under alle faser av transplantasjon

5.6. Lagring av data

Peter er et sentralisert register. Alle data overføres til den sentrale PETER-databasen ved hjelp av Xolomon-programvaren. Programvaren, utviklet av Xolomon Tree S.L (info@xolomon.com), er den elektroniske datafangst (EDC) og overføring programvare valgt for å utvikle PETER. Xolomon er en SaaS (Software as a Service) EDC (Electronic Data Capture) programvare, og er en *multi-leietaker webapplikasjon*. Programvareinfrastrukturen kjøres på Microsoft Azure. Studiedataene vil bli lagret på en sikker Microsoft Azure-server med et passende krypteringsnivå basert på Azure 'Western Europe'-regionen. Selv om Microsoft ikke avslører den offentlige plasseringen av serverne sine, er datasentrene som støtter og drifter den vesteuropeiske regionen, lokalisert i Irland (Dublin-området).

5.7. Dataanalyse

De statistiske analysene vil bli utført på grunnlag av en studieprotokoll. I samarbeid med kliniske sakkyndige skal det gjennomføres konsultasjoner med PETER-databasen for å utarbeide de beskrivende statistikker og relevante opplysninger som er nødvendige for å planlegge de statistiske analysene som er fastsatt i studieprotokollen. Registerdataene skal støtte observasjonsundersøkelser basert på sekundær bruk av tilgjengelige data, i samsvar med gjeldende EU- og nasjonal lovgivning, og innenfor rammen av retningslinjene og retningslinjene for RD for europeisk helsedataområde og JRC/EU.

5.8. Datahåndtering og kvalitet

PETER-registeret har en *Quality Data Assurance Plan (QDAP)* som omfatter styringsstrukturer, retningslinjer, prosedyrer og protokoller for håndtering av data og informasjonskvalitet, samt etiske, juridiske, sikkerhets- og personvern hensyn.

QDAP inkluderer kontrollene som er etablert i plattformen selv for å garantere kvaliteten på dataene, samt revisjons- og kvalitetssikringsplanen for å evaluere og overvåke tiltakene fastsatt i QDAP.

5.9. Registerintegrasjon og interoperabilitet

PETER-registeret er registrert på EUs Rare Diseases Platform (EU RD), ERDRI.dor — European Registry Directory (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/erdrdor/register/list/place/ES>). Synergier med andre ERN-registre vil bli fremmet gjennom ERN Registers Working Group og ERICA-prosjektet.

PETER-registeret skal være samvirkende med de europeiske plattformene.

6. KRAV TIL INTEGRERING AV PASIENTDATA I REGISTERET

6.1. Forhåndsgodkjenning av lokale sykehusetiske komiteer

Registreringsprotokollen vil bli sendt til Etikkkomiteene (EC) ved de involverte sykehusene. I tillegg vil EU forhåndsgodkjenne all forskning som utføres ved hjelp av PETER-dataene.

6.2. Informert samtykke

Forutgående erverv av informert samtykke fra pasienten/foresatte før deres inkludering i registeret er det juridiske grunnlaget for registeret.

Forskere bør forklare for hver pasient (eller juridisk representant) arten av PETER-registeret, dens formål, typen data som samles inn, forventet varighet og potensielle risikoer og fordeler som er involvert. Hver pasient bør informeres om at samtykke til å ha sine data i PETER-registeret er frivillig, at det kan trekkes tilbake fra registeret når som helst, og at tilbaketrekking av samtykke ikke vil påvirke deres etterfølgende medisinske behandling eller forhold til behandlende lege. Informert samtykke skal gis ved hjelp av en standard skriftlig erklæring på ikke-teknisk språk.

Pasienten/foresatte må lese og vurdere erklæringen før signering og datering, og må motta en kopi av det signerte dokumentet for å beholde det. Hvis emnet ikke er i stand til å lese eller signere dokumentet, kan det bli presentert muntlig eller signert av observandens lovlig utpekte representant, hvis det bevitnes av en person som ikke er involvert i posten, noe som indikerer at pasienten ikke var i stand til å lese eller signere dokumenter. Informasjon om en pasient kan ikke legges inn i PETER-registeret før informert samtykke er innhentet. Informert samtykke er en del av protokollen og må sendes av forskeren til den lokale EF.

7. DATABESKYTTELSE

Siden personopplysninger vil bli registrert og lagret i pseudonymisert format i den sentrale PETER-databasen ved hjelp av Xolomon-programvaren, vil alle parter som er involvert i

utviklingen av registeret, opprettholde streng konfidensialitet for å sikre at personvernet og personvernet til familiene til pasienter som deltar i registrene ikke brytes.

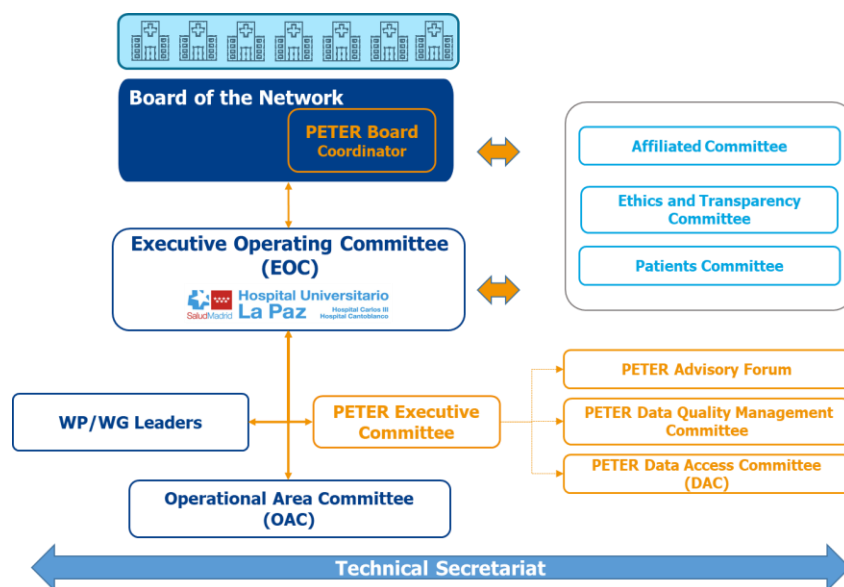
Dataene vil bli behandlet utelukkende av autorisert personell som er involvert i utviklingen av PETER-registeret. Tilgang til datasystemer og lokalene der de er lagret vil bli kontrollert av hensiktsmessige sikkerhetstiltak som er i samsvar med kravene i personvernforordningen.

Behandling av personopplysninger om pasienter som deltar i PETER-registeret, og spesielt i forbindelse med data relatert til samtykke, vil være i samsvar med lokal personvernlovgivning og EUs personvernforordning 2016/679 (GDPR).

8. FORVALTNING

Ifølge QDAP er styrende organer beskrevet i PETER-mandatet (ToR), som definerer PETER-styret som det høyeste styrende organet (inkludert i det høyeste styrende organet i ERN TransplantChild), **ledet av PETER registerkoordinator (Dr. Francisco Hernández. Sykehus Universitario La Paz)**. I tillegg er det opprettet andre styrende organer, som eksekutivkomiteen og datatilgangsutvalget, for å føre tilsyn med utviklingen av register- og datatilgangsforespørsler. Styringsstrukturene til PETER er vist i figuren nedenfor (fig.3).

PETER Board er støttet av et teknisk sekretariat for TransplantChild, som ligger på Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid, Spania (kontakt: Telefonnummer: + 34 917.27.75.76; e-post, coordination@transplantchild.eu).



Figur 3: Styringsstrukturer i PETER-registeret innenfor rammen av ERN TransplantChild.

9. FINANSIERING

Registeret som ble opprettet ble co-finansiert av EUs helseprogram (2014-2020). Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency (CHAFAEA). Tildelingsavtalennummer: 947629 — PETER — HP-PJ-2019. Tilskudd på 199 981,42 EUR.

10. IKRAFTTREDELSE, REVISJON OG ENDRINGER

Denne protokollen trer i kraft når den er godkjent av PETER Board.

Denne protokollen skal om nødvendig revideres og ajourføres årlig.

Ethvert medlem av PETER-styret kan imidlertid foreslå endringer i denne protokollen av begrunnede grunner.

I denne forbindelse skal ethvert forslag ledsages av en forklarende rapport om årsakene til og omfanget av den foreslåtte endringen. Forslag vil bli sendt inn av PETER registerkoordinator på ordinære møter i PETER styret og beslutninger og avtaler vil bli registrert i protokollen fra møtet.

Enhver endring av protokollen skal meddeles medlemmene av nettet og lastes opp og spres av samordningssenteret.

Hvert medlem av nettverket skal overholde de regler og prinsipper som er fastsatt i denne protokoll.