



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

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

PAEDIATRIC
TRANSPLANTATION
EUROPEAN
REGISTRY



peter

Europeiska pediatriiska transplantationsregistret **PETER**

PETER registerprotokoll



Ansvarsfriskrivning

Innehållet i denna rapport representerar endast författarens åsikt och är hans eget ansvar. kan inte anses återspegla synpunkter från Europeiska kommissionen, Hadea eller något annat EU-organ. Europeiska kommissionen frånsäger sig allt ansvar för hur informationen används.

Dokumentens historia

Datum för utfärdande	Version	Ändringar som gjorts/orsaker till detta problem
05.03.2020	1.0	Ursprunglig version
02.11.2023	2.0	Uppdatering av protokollet
14.6.2024	2.1	Byte av huvudutredare

DOKUMENTET signerat

Utarbetat av:	Godkänd av:
Befattning: Verkställande kommittén	Befattning: Nätverkssamordnare för PETER & Network Board
Datum: 13.6.2024	Francisco Hernández Oliveros Datum: 14.6.2024

Spridningsnivå

PU	Allmänheten	<input checked="" type="checkbox"/>
SV	Endast för internt bruk	<input type="checkbox"/>
CO	Konfidentiellt, endast för konsortiemedlemmar (inklusive kommissionens avdelningar)	<input type="checkbox"/>

INFORMATION I DOKUMENTET

PETERS REGISTRERINGS PROTOKOLL

Typ av dokument om europeiska referensnätverk: protokoll

Taxonomisk referens: Rapportering av de europeiska referensnätverkens verksamhet

ERN: TransplantationBarn

Se SOP00 Standard Operating Procedure (SOP) för hantering av TransplantChild-dokumentation för mer information om denna klassificering.

Innehållsförteckning

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.	7
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	9
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. BAKGRUND OCH MOTIVERING

Europeiska kommissionens inrättande 2017 av europeiska referensnätverk för sällsynta sjukdomar eller komplexa tillstånd som kräver mycket specialiserad behandling, expertis och resurser var en viktig milstolpe för att säkerställa tillgång och specialiserad vård för dessa patienter. Detta initiativ gjorde det möjligt att mobilisera de bästa tvärvetenskapliga teamen och utbyta sakkunskap i hela Europa. ERN-TransplantChild är ett av 24 nätverk som lanserades 2017 i enlighet med artikel 12 i 2011 års direktiv om patienträttigheter vid gränsöverskridande hälso- och sjukvård på området sällsynta, komplexa eller lågprevalenta sjukdomar eller tillstånd.

ERN TransplantChild är det enda nätverket som fokuserar på ett komplext förfarande som pediatrik transplantation, vilket är ett komplext och lågprevalensförhållande som kräver högspecialiserad kunskap och resurser. Nuvarande metoder är otillräckliga för att fullt ut ta itu med långsiktig transplantat- och patientöverlevnad, samtidigt som man ger bästa möjliga livskvalitet.

För närvarande har ERN TransplantChild 40 europeiska sjukhus från 21 EU-medlemsstater, där 33 fullvärdiga medlemmar (FM) och 7 anslutna partner (AP) deltar. Syftet med ERN TransplantChild är att stärka och förbättra hoppet och livskvaliteten för pediatrika patienter som behöver transplantation i EU, samt deras familjer, genom att (1) Se till att de genom nätverket får tillgång till bästa möjliga vårdpraxis och stödförfaranden i samband med en övergripande och tvärvetenskaplig strategi för pediatrik transplantation. (2) Utveckla och sammanföra insatser inom nätverket för bättre, inkluderande och innovativa förfaranden, information, utbildning, kunskap och erfarenheter. (3) integrera berörda parter i transplantationsprocessen och göra kunskap och information tillgänglig för dem. Denna uppfattning är särskilt nödvändig vid pediatrik transplantation jämfört med vuxentransplantation, där antalet patienter per transplanterat organ är högre.

Patientregister och databaser är viktiga verktyg för att utveckla klinisk forskning inom sällsynta sjukdomar, förbättra patientvården och vårdplaneringen. De är det bästa sättet att samla data för att uppnå tillräcklig provstorlek för epidemiologisk eller klinisk prövning. Registren fungerar som ett rekryteringsverktyg för att inleda studier med fokus på sjukdomens etiologi, patogenes, diagnos eller terapi. Den 8 juni 2009 rekommenderade Europeiska unionens råd medlemsstaterna att när det gäller sällsynta sjukdomar eller komplexa tillstånd överväga att stödja alla lämpliga nivåer, inbegripet EU, för epidemiologiska ändamål, register och databaser, samtidigt som de är medvetna om oberoende styrning. För att stödja denna process, särskilt interoperabiliteten mellan data i register över sällsynta sjukdomar, beslutade kommissionen att inrätta en europeisk plattform för register över sällsynta sjukdomar och att utveckla särskilda standarder för interoperabilitet mellan register över sällsynta sjukdomar (JRC-standarder som utvecklats av *kommissionens gemensamma forskningscentrum*).

Pediatrik transplantation.

Pediatrik transplantation, både fast organtransplantation (TOS) och hematopoetisk stamcellstransplantation (HTP), har dramatiskt förändrat den förväntade livslängden för

många barn genom att ge behandling för komplexa sjukdomar eller tillstånd som inte skulle ha överlevt annars. Över hela världen utförs cirka 150 000 TOS och 80 000 TPH årligen. Pediatrik transplantation står för cirka 10% av alla TOS och 20% av alla TPH. Mellan 2012 och 2016 utfördes cirka 7 741 pediatrika TOS och 14 717 pediatrika TPH i Europeiska unionen, data som fortsätter att öka den pediatrika åldern.

Både TOS och TPH erbjuder möjlighet till botemedel, men ökar samtidigt risken för behandlingsrelaterad dödlighet och långsiktiga biverkningar. Det vill säga, transplantation skulle ersätta slutstadiet sjukdom med en mer hållbar kronisk sjukdom tillstånd och, som sådan, med djupa kliniska och psykosociala konsekvenser. Transplantationsvård är dock en medicinsk utmaning, eftersom effektiv transplantation kräver en tvärvetenskaplig teamstrategi som stöder transplantationsförfarandet i gemensamma processer för TOS och TPH, till exempel: immunsuppressiv behandling, immunrekonstituering, avstötning, tolerans, infektionsrisk, övergång till vuxenvård och psykosocialt välbefinnande.

2. MÅL

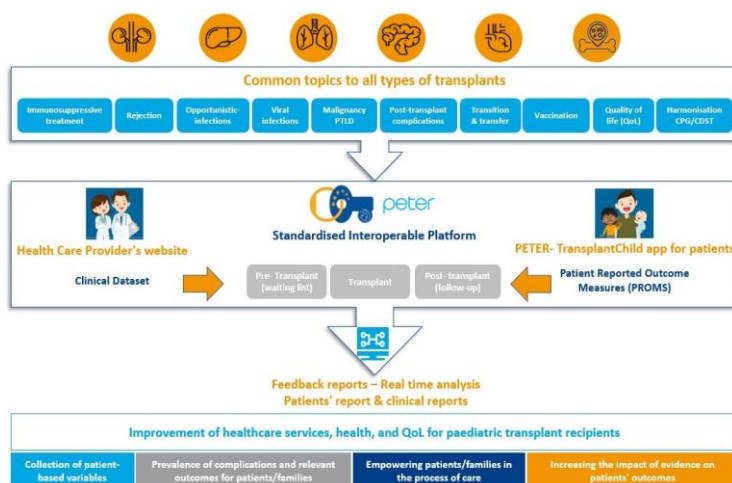
Syftet med detta dokument är att på ett heltäckande sätt täcka de centrala aspekter som definierar PETER-registret och dess funktion. Förstår dess egenskaper, juridiska aspekter, patienträttigheter, dataskydd, styrning i samband med dess drift och finansieringsöverbäganden.

3. TILLÄMPNINGSSOMRÅDE

Detta dokument gäller för **varje sjukhus (HCP) som ingår i PETER-registret. De ansvariga forskarna ska se till att PETER-registret genomförs i enlighet med detta protokoll och i enlighet med de instruktioner och förfaranden som beskrivs i detta dokument.**

4. PETERS SKIVKONCEPT OCH MÅL

Det europeiska registret över pediatrika transplantationer (PETER) bygger på behovet av att integrera tvärsnittsmetoden för pediatrik transplantation och rapporter om livskvalitet för patientrapporterade resultatmått (PROM) (fig.1). PETER möjliggör rationell, effektiv och driftskompatibel tillgång till information om alla typer av pediatrik transplantation. PETER bygger på ett tvärgående tillvägagångssätt oavsett typ av transplantation, som integrerar variabler från de olika faserna i transplantationsprocessen. Dessutom kommer det att öka kunskapen om transplantationsförfarandet hos barn, i syfte att upptäcka bestämningsfaktorerna för transplantationens effektivitet, vilket gör det möjligt att utveckla forskningslinjer för att förbättra överlevnaden och livskvaliteten för pediatrika patienter och deras familjer.



Figur 1: Peters registreringsmetod

Det övergripande målet är att beskriva hälsotillståndet hos transplantationspatienter i pediatrik ålder, från deras införande i väntelistan och under uppföljningen efter transplantation, både ur klinisk synvinkel och från deras egen (livskvalitet). Uppfylla de europeiska standarderna för *FAIR-principerna* genom att förbättra deras sökbarhet, tillgänglighet, interoperabilitet och återanvändning, och med full respekt för nuvarande dataskyddspolitik.

De särskilda målen är följande:

- Bedöm den långsiktiga effekten och säkerheten av transplantationen.
- Utvärdera kliniska resultat, inklusive transplantatöverlevnad, komplikationer och patientöverlevnad.
- Bedöma livskvaliteten hos pediatrika transplantationsmottagare.
- Korrelera förändringar under transplantationsprocessen med patienternas livskvalitet.
- Identifiera områden för kvalitetsförbättring och harmonisering av klinisk praxis.
- Stödja generering av kunskap om den pediatrika transplantationsprocessen och främjandet av forskning.

Genom att uppfylla dessa mål syftar PETER till att förbättra vården och resultaten hos pediatrika transplantationsmottagare.

5. REGISTRETS EGENSKAPER

PETER är utformat för att prospektivt samla in kliniska data från den pediatrika transplantationsprocessen, som en del av patienthanteringen.

Datinsamling för PETER kommer inte att kräva ytterligare sjukhusundersökningar, intagningar eller besök utöver den standardvård som tillhandahålls. Interventionerna kommer att vara att samla in hälsostatusdata, som redan finns i den kliniska journalen, och den livskvalitet som rapporteras av patienten/föräldrarna.

5.1. Inkluderingskriterier för patienter.

Patienter under 18 år som har fått eller kommer att få en solid organ- eller hematopoetisk stamcellstransplantation kan inkluderas i PETER-registret från det att de förts upp på väntelistan för transplantationer.

5.2. Kriterier för exkludering av patienter.

- Transplantatmottagare efter 18 års ålder.
- Regelbunden övervakning av transplantation utanför EU.
- Icke-godkännande av informerat samtycke.

5.3. Sjukhus som är inskrivna i registret

Syftet med PETER-registret är att samla in data från patienter som uppfyller de angivna inklusionskriterierna.

Dessa uppgifter samlas in från sjukhus som tillhör ERN-TransplantChild samt från expertsjukhus som inte ingår i TransplantChild och genom nationella och/eller regionala kliniska nätverk i europeiska länder.

I augusti 2023 fanns det 40 ERN-TransplantChild HCP i 21 EU-medlemsstater.

5.4. Insamling av uppgifter

De insamlade uppgifterna får inte innehålla demografiska uppgifter eller patientidentifierare.

Varje patient kommer att få en pseudonymiserad intern kod enligt Xolomons plattformssystem. PETER arbetar med genomförandet av det av kommissionen rekommenderade pseudonymiseringsverktyget ERDRI.spider (*Secure Privacy-preserving Identity management in Distributed Environments for Research*).

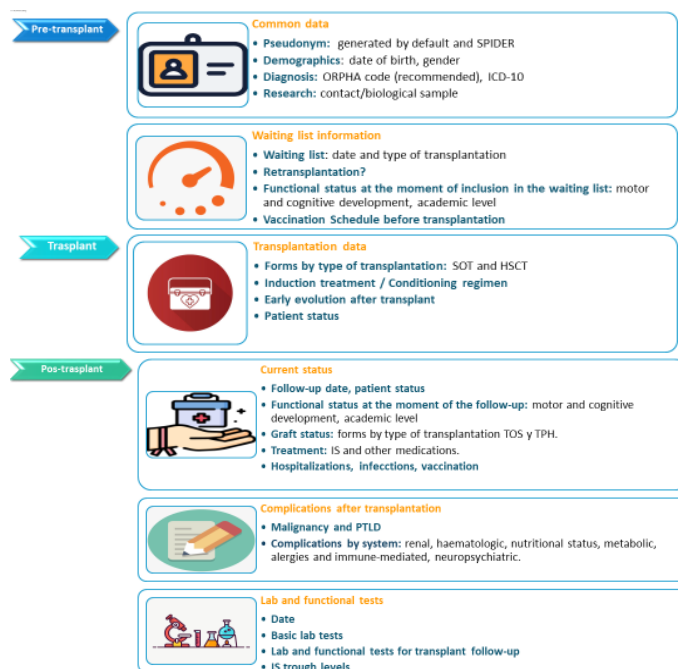
En onlineplattform (Xolomon) med protokoll som säkerställer datainmatningens säkerhet ska användas för insamling av kliniska data. Endast användare som är registrerade och godkända av den ansvarige prövaren som deltagare i studien får föra in data på plattformen.

Livskvalitetsdata kommer att samlas in via en mobilapplikation designad av Xolomon. Patienterna kommer att förses med ett användarnamn och lösenord för mobilappen, som de kommer att behöva ändra vid den första inloggningen. Informationen till patienten (QR, användarnamn och lösenord) kommer att genereras från webbapplikationen av den forskare som har registrerat patienten.

5.5. Uppgifter som ska samlas in

De centrala dataelementen ska omfatta den uppsättning gemensamma dataelement för registrering av sällsynta sjukdomar som utvecklats av JRC (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/set-of-common-data-elements>) för att hantera särdragen hos pediatrik transplantation, ett komplext tillstånd jämfört med sällsynta sjukdomar.

I enlighet med PETER-registrets mål kommer prospektiva data om patientegenskaper, transplanteringsdata och resultat att samlas in. Data efter transplantationen kommer att registreras 3 månader efter transplantationen och årligen, tills övergången till vuxensjukvård är klar (fig.2).



Figur 2: Data som krävs under alla faser av transplantation

5.6. Datalagring

PETER är ett centraliserat register. Alla data överförs till den centrala PETER-databasen med hjälp av Xolomon-programvaran. Programvaran, som utvecklats av Xolomon Tree S.L (info@xolomon.com), är den elektroniska datainsamlingen (EDC) och överföringsprogramvaran som valts för att utveckla PETER. Xolomon är en SaaS (Software as a Service) EDC (Electronic Data Capture) programvara, och är en *multi-tenant webbapplikation*. Programvaruinfrastrukturen är värd på Microsoft Azure. Studiens data kommer att lagras på en säker Microsoft Azure-server med en lämplig krypteringsnivå baserad på regionen "Västeuropa" i Azure. Även om Microsoft inte avslöjar den offentliga platsen för sina servrar finns de datacenter som stöder och är värd för den västeuropeiska regionen i Irland (Dublin-området).

5.7. Analys av data

De statistiska analyserna kommer att utföras på grundval av ett studieprotokoll. Samråd kommer att genomföras i samarbete med kliniska experter för att konsultera PETER-databasen i syfte att ta fram den beskrivande statistik och relevanta information som krävs för att planera de statistiska analyser som föreskrivs i studieprotokollet. Registerdata ska stödja observationsstudier baserade på sekundär användning av tillgängliga data, i enlighet med

tillämplig EU-lagstiftning och nationell lagstiftning och inom ramen för det europeiska hälsodataområdet och JRC:s/EU:s riktlinjer och vägledning för landsbygdsutveckling.

5.8. Datahantering och kvalitet

PETER-registret har en *kvalitetssäkringsplan (QDAP)* som omfattar styrningsstrukturer, policyer, förfaranden och protokoll för hantering av data- och informationskvalitet samt etiska, rättsliga, säkerhets- och integritetsrelaterade överväganden.

QDAP omfattar de kontroller som fastställs i själva plattformen för att garantera kvaliteten på uppgifterna samt revisions- och kvalitetssäkringsplanen för att utvärdera och övervaka de åtgärder som fastställs i QDAP.

5.9. Integrering av register och driftskompatibilitet

PETER-registret är registrerat på EU:s plattform för sällsynta sjukdomar, ERDRI.dor – European Registry Directory (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/erdrdor/register/list/place/ES>). Synergier med andra register inom de europeiska referensnätverken kommer att främjas genom arbetsgruppen för register inom de europeiska referensnätverken och Erica-projektet.

PETER-registret ska vara driftskompatibelt med de europeiska plattformarna.

6. KRAV FÖR INTEGRERING AV PATIENTUPPGIFTER I REGISTRET

6.1. Förhandsgodkännande av lokala sjukhusetiska kommittéer

Registreringsprotokollet kommer att överlämnas till de berörda sjukhusens etikkommittéer. Dessutom kommer kommissionen att förhandsgodkänna all forskning som utförs med hjälp av PETER-data.

6.2. Informerat samtycke

Patientens/vårdnadshavarens informerade samtycke innan de förs in i registret utgör den rättsliga grunden för registret.

Forskare bör förklara för varje patient (eller rättslig företrädare) arten av PETER-posten, dess syfte, vilken typ av data som samlas in, den förväntade varaktigheten och de potentiella riskerna och fördelarna. Varje patient bör informeras om att samtycke till att få sina uppgifter i PETER-registret är frivilligt, att det kan återkallas från registret när som helst och att återkallandet av samtycket inte kommer att påverka deras efterföljande medicinska behandling eller relation med den behandlande läkaren. Informerat samtycke ska ges genom en standardiserad skriftlig förklaring på ett icke-tekniskt språk.

Patienten / vårdnadshavaren måste läsa och överväga uttalandet innan du undertecknar och daterar det och måste få en kopia av det undertecknade dokumentet för att behålla det. Om försökspersonen inte kan läsa eller underteckna dokumentet kan det presenteras muntligt eller undertecknas av försökspersonens lagligen utsedda ställföreträdare, om det bevitnas av en person som inte är involverad i posten, vilket indikerar att patienten inte kunde läsa eller

underteckna dokument. Information om en patient kan inte föras in i PETER-registret innan informerat samtycke har erhållits. Informerat samtycke är en del av protokollet och måste lämnas in av forskaren till den lokala kommissionen.

7. DATASKYDD

Eftersom personuppgifter kommer att registreras och lagras i pseudonymiserat format i den centrala PETER-databasen med hjälp av programvaran Xolomon, kommer alla parter som deltar i utvecklingen av registret att upprätthålla strikt konfidentialitet för att säkerställa att den personliga integriteten och integriteten för de patienter som deltar i registren inte kränks.

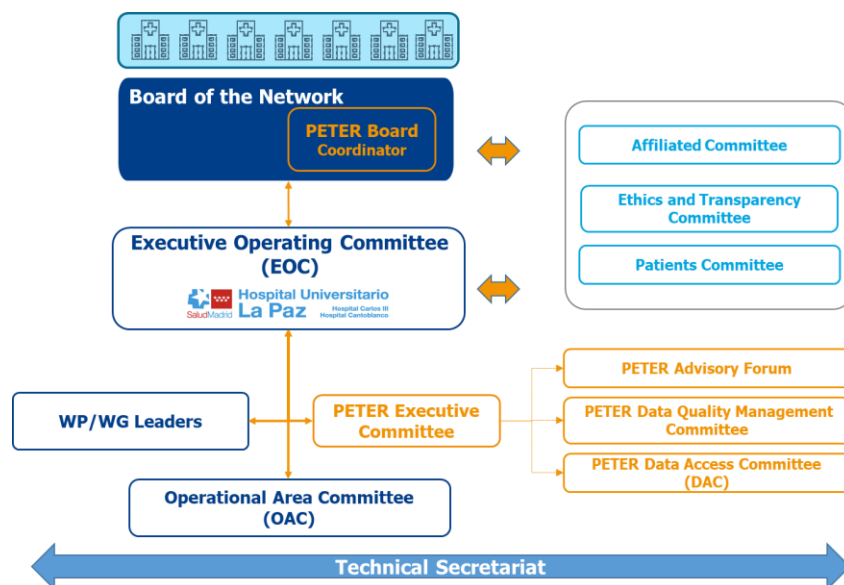
Uppgifterna kommer endast att behandlas av behörig personal som deltar i utvecklingen av PETER-registret. Åtkomsten till datasystem och de lokaler där de lagras kommer att kontrolleras genom lämpliga säkerhetsåtgärder som uppfyller kraven i integritetsförordningen.

Behandlingen av personuppgifter för patienter som deltar i PETER-registret, och särskilt i samband med uppgifter relaterade till samtycke, kommer att överensstämja med lokal integritetslagstiftning och Europeiska unionens allmänna dataskyddsförordning 2016/679 (GDPR).

8. STYRNING

Enligt QDAP beskrivs styrande organ i PETER:s mandat, där PETER:s styrelse definieras som det högsta styrande organet (ingår i det högsta styrande organet för ERN TransplantChild), **under ledning av PETER:s registersamordnare (Dr Francisco Hernández. Sjukhus Universitario La Paz)**. Dessutom har andra styrande organ, såsom den verkställande kommittén och kommittén för tillgång till uppgifter, inrättats för att övervaka utvecklingen av registret och begäranden om tillgång till uppgifter. PETER:s styrningsstrukturer visas i figuren nedan (fig.3).

PETER:s styrelse stöds av ett tekniskt sekretariat för TransplantChild, beläget på Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid, Spanien (kontakt: Telefonnummer: +34 917.27.75.76; e-post, coordination@transplantchild.eu).



Figur 3: Styrningsstrukturer för PETER-registret inom ramen för ERN TransplantChild.

9. FINANSIERING

Registret har samfinansierats av EU:s folkhälsoprogram (2014–2020). Genomförandeorganet för konsument-, hälso-, jordbruks- och livsmedelsfrågor (Chafea). Bidragsavtalets nummer: 947629 – PETER – HP-PJ-2019. Bidrag på 199 981,42 euro.

10. IKRAFTTRÄDANDE, ÖVERSYN OCH ÄNDRINGAR

Detta protokoll träder i kraft när det har godkänts av PETER:s styrelse.

Protokollet ska ses över och vid behov uppdateras årligen.

Varje ledamot av PETER:s styrelse får dock föreslå ändringar av detta protokoll av motiverade skäl.

I detta avseende ska varje förslag åtföljas av en förklarande rapport om orsakerna till och omfattningen av den föreslagna ändringen. Förslagen kommer att läggas fram av PETER:s registersamordnare vid PETER:s styrelses ordinarie sammanträden, och beslut och överenskommelser kommer att tas till mötesprotokollet.

Alla ändringar av protokollet ska meddelas nätverkets medlemmar och laddas upp och spridas av samordningscentrumet.

Varje medlem i nätverket ska följa de regler och principer som anges i detta protokoll.