

# **REGOLAMENTO DEL NETWORK ITALIANO DEI CENTRI CLINICI E DEL REGISTRO CLINICO DEI PAZIENTI MITOCONDRIALI**

## Indice

|   |           |
|---|-----------|
| Premessa .....  | 3         |
| <b>1. Il Progetto del Registro Clinico dei Pazienti Mitochondriali.....</b>       | <b>3</b>  |
| 1.1 Scopo e caratteristiche generali .....  | 3         |
| 1.2. Proprietà del Registro.....  | 4         |
| 1.3. Organi di gestione e controllo .....   | 4         |
| 1.3.1 Comitato di Gestione .....  | 4         |
| 1.3.2 Comitato di Controllo.....  | 5         |
| 1.4 Procedura di adesione al registro da parte di nuovi Centri.....               | 6         |
| <b>2. Dati gestiti .....</b>  | <b>6</b>  |
| 2.1 Titolare del trattamento ai sensi del Regolamento UE 2016/679.....            | 6         |
| 2.2 Finalità e base giuridica del trattamento .....                               | 6         |
| 2.3 Categorie dei dati contenuti nel Registro Clinico .....                       | 7         |
| 2.3.1 Dati Pubblici .....   | 7         |
| 2.3.2 Anagrafica degli utenti .....   | 7         |
| 2.3.3 Dati personali e informazioni generali dei pazienti.....                    | 7         |
| 2.3.4 Dati sanitari .....   | 8         |
| 2.4 Caratteristiche tecniche e Sicurezza dei dati.....                            | 9         |
| <b>3. Utenti: accesso al registro, inserimento e utilizzo dei dati .....</b>      | <b>9</b>  |
| 3.1 Accesso al registro .....   | 9         |
| 3.2 Utilizzo dei dati .....   | 10        |
| 3.3 Categorie di utenti.....  | 11        |
| <b>4. Funzionalità del Registro Clinico.....</b>                                  | <b>12</b> |
| 4.1 Identificazione dei pazienti .....  | 12        |
| 4.2 Gestione dei dati .....   | 13        |
| 4.3 Sistema di consultazione e reportistica dei dati.....                         | 13        |
| 4.4 Funzioni di supporto alle attività di ricerca clinica e sperimentazione ..... | 13        |
| 4.4.1 Supporto alle ricerche epidemiologiche .....                                | 13        |
| 4.4.2 Supporto ai trial clinici.....  | 13        |
| 4.5 Funzionalità informative del software .....                                   | 14        |
| 4.6 Requisiti di sicurezza del software .....                                     | 14        |
| Allegato A .....  | 15        |

## Premessa

Le malattie mitocondriali sono un gruppo molto eterogeneo di malattie genetiche ereditarie causate da alterazioni nel funzionamento dei mitocondri, gli organelli delle cellule che provvedono alla produzione dell'energia utilizzata dal nostro organismo. Le mutazioni genetiche che colpiscono i mitocondri riducono drasticamente la produzione dell'energia, così l'organismo si ammala in modo progressivo.

I sistemi e gli organi più frequentemente colpiti sono quelli che richiedono un maggior fabbisogno energetico, cioè il sistema nervoso, il cuore, i muscoli, ma possono essere interessati, in diverse combinazioni ed entità, anche la vista, l'udito e altri organi e apparati.

Una caratteristica di questo gruppo di patologie, che ne ha reso molto difficile lo studio nel corso degli anni, è la grande variabilità delle manifestazioni cliniche. La ripercussione a carico degli organi, la velocità di progressione e l'età di insorgenza è variabile da malattia a malattia e da paziente a paziente, anche all'interno della stessa famiglia.

L'associazione Mitocon nasce nel 2007 per volontà di un gruppo di genitori di bambini affetti da malattie mitocondriali con l'obiettivo di condividere conoscenze ed informazioni su queste gravi patologie genetiche. Nel corso degli anni l'associazione è cresciuta ed è diventata uno dei più importanti punti di riferimento in Italia sulle malattie mitocondriali.

L'Associazione oggi si occupa di:

- fornire sostegno ed informazione ai malati e le loro famiglie, condividendo esperienze e conoscenze sulle patologie,
- informare e sensibilizzare sulle malattie mitocondriali e promuovere azioni per sollecitare risposte ai bisogni dei pazienti e delle loro famiglie,
- sostenere tutti gli ambiti di ricerca per arrivare alla comprensione di queste patologie, trovare cure risolutive e nuove terapie,
- promuovere azioni di raccolta fondi a sostegno della ricerca e delle attività volte a migliorare la qualità di vita di chi è colpito da una malattia mitocondriale.

Nell'ambito delle attività di coordinamento della ricerca e di promozione delle attività scientifiche, Mitocon si è prefissa l'obiettivo di realizzare il Registro Clinico dei Pazienti Mitocondriali (in seguito "Registro Clinico") in collaborazione con i principali centri di riferimento italiani per lo studio, la diagnosi e la cura delle malattie mitocondriali (in seguito "centri"), nel rispetto delle garanzie di riservatezza e delle misure di sicurezza previste dal Regolamento Europeo 679/2016 relativo alla protezione dei dati personali ("GDPR").

Il 26 maggio 2018, MITOCON e i Centri Italiani hanno aderito alla nuova piattaforma GENOMIT, condivisa con altri paesi, all'interno della quale è presente il registro italiano a cui è possibile accedere via internet (vedi oltre). La responsabilità della conservazione dei dati a livello del singolo centro afferente al Network è nella persona del Principal Investigator locale.

# 1. Il Registro Clinico dei Pazienti Mitocondriali

## 1.1 Scopo e caratteristiche generali

Le malattie mitocondriali colpiscono una percentuale bassa della popolazione (la stima europea è 1 su 5000), per cui la condivisione dei dati diventa una necessità se si vuole intraprendere un percorso di ricerca che voglia essere di successo.

Il Registro Clinico è lo strumento attraverso cui raccogliere i dati sui pazienti mitocondriali seguiti dai vari centri di riferimento e da cui attingere le informazioni necessarie a formulare o verificare ipotesi scientifiche attinenti lo studio e le terapie.

L'inserimento dei dati clinici è affidato a clinici e genetisti esperti in materia di malattie mitocondriali, autorizzati e tutelati dalle normative vigenti.

## 1.2 Proprietà del Registro

Il Registro Clinico nella rinnovata interfaccia è stato creato con i fondi del Consorzio GENOMIT, i cui rappresentanti firmatari italiani sono l'Università di Pisa, l'AOU Pisana e l'Istituto Besta di Milano, che lo ha messo a disposizione delle strutture di studio e cura delle malattie mitocondriali afferenti al Network e previa approvazione dei rispettivi Comitati Etici del progetto "Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali" o protocollo MiRe 2020.

Il Registro è di proprietà del Network Italiano. In fase di avvio i costi sono sostenuti interamente dal consorzio GENOMIT. In prospettiva futura, per mantenere attivo il registro clinico MITOCON e tutti i centri afferenti si impegnano a sostenere i costi di gestione.

Tale progetto regola le modalità di accesso, inserimento e consultazione dei dati conformemente a quanto stabilito nel presente Regolamento e nel rispetto delle garanzie di riservatezza e delle misure di sicurezza previste dal GDPR.

Il Registro raccoglie dati per uno studio prospettico di storia naturale e non è stata stabilita una data di fine. I dati vengono conservati nel registro in forma pseudoanonimizzata o anonimizzata per tutta la durata dello studio.

## 1.3 Organi di gestione e controllo

### 1.3.1 Comitato di Gestione del Network Italiano e del registro clinico

Nel Comitato di Gestione del Network Italiano e del Registro Clinico sono rappresentati tutti i centri di riferimento aderenti al progetto (Allegato A) oltre a un rappresentante Mitocon, come portavoce dei pazienti. Il Coordinatore del comitato di gestione conserva l'elenco dei membri aggiornato e lo mette a disposizione degli interessati tramite cartella Dropbox condivisa.

Per quanto riguarda l'inserimento dei dati, il Comitato di Gestione fissa i contenuti del Registro Clinico su proposta del Comitato di Controllo (definito in seguito), aggiornandoli eventualmente nel tempo in funzione delle necessità, dello sviluppo delle conoscenze e del possibile utilizzo. Dà indicazioni sulla gestione dei dati e promuove le attività di informazione, formazione ed aggiornamento del personale coinvolto nel progetto.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei dati, nel rispetto delle garanzie di riservatezza e delle misure di sicurezza previste dal GDPR e dalla normativa nazionale, promuove le attività di ricerca proponendo o approvando le ricerche che ne utilizzano i dati contenuti nel Registro Clinico. I membri del Comitato di gestione ogni 4 anni, in corrispondenza del rinnovo del Comitato di Controllo, eleggono a maggioranza dei presenti un Coordinatore del Comitato che convoca le riunioni, propone l'ordine del giorno anche su indicazioni e richieste dei membri del Comitato e modera gli incontri. Il Coordinatore del Comitato di Gestione è anche il Responsabile del Registro Clinico.

I membri del Comitato di Gestione eleggono a maggioranza dei presenti un Segretario, che salvo diverse valutazioni è il Coordinatore del Comitato, che cura la verbalizzazione degli incontri e si fa carico delle comunicazioni verso i Centri aderenti. Per quanto riguarda le questioni di gestione generale del Registro Clinico e per tutto ciò che attiene l'inserimento dei dati, il Comitato assume le decisioni a maggioranza assoluta dei membri presenti.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei dati per le attività di ricerca e le priorità, i membri del Comitato di Gestione esprimono un voto con un peso proporzionale ai pazienti che risultano essere inseriti e in carico al proprio centro di riferimento alla data della votazione. Per queste eventualità il Comitato di Gestione assume le decisioni a maggioranza assoluta dei pesi attribuiti ai membri presenti.

Tutte le ricerche che si vogliono avvalere dei dati del Registro Clinico vengono sottoposte al vaglio ed all'approvazione del Comitato di Gestione. L'associazione Mitocon svolge il ruolo di dare massima diffusione delle iniziative di ricerca e favorirà la comunicazione di tali iniziative alle persone interessate, garantendone la tempestiva informazione, nel rispetto delle garanzie di riservatezza e delle misure di sicurezza previste dalla normativa vigente sia attraverso il sito web dell'associazione che attraverso l'informazione mirata e diretta ai pazienti.

### **1.3.2 Comitato di Controllo**

Il Comitato di Controllo del Network Italiano e del Registro Clinico è l'organo che fissa i criteri di ammissione al network e al progetto del registro da parte dei centri di riferimento e svolge funzioni di controllo del rispetto degli accordi e degli standard di sicurezza dei dati contenuti nel Registro Clinico, anche attraverso l'attribuzione degli incarichi ad esperti esterni al Comitato stesso.

Il Comitato di Controllo dura in carica 4 anni ed è composto da 5 membri: 4 membri sono eletti a maggioranza assoluta tra i membri del Comitato di Gestione il quinto membro è il Coordinatore del Comitato e ha la funzione di convocare le riunioni, proporre l'ordine del giorno anche su indicazioni e richieste dei membri del Comitato e moderare gli incontri.

I membri del comitato eleggono a maggioranza dei presenti agli incontri un Segretario, che salvo diverse valutazioni è il Coordinatore del Comitato, che cura la verbalizzazione degli incontri e si fa carico delle comunicazioni verso i Centri aderenti.

Il Coordinatore del Comitato di Controllo è il rappresentante dell'associazione Mitocon. Il coordinatore del Comitato di Gestione è il Responsabile del Registro Clinico.

Il Responsabile del Registro Clinico accredita i Centri di Riferimento e verifica l'accreditamento di tutti gli utenti a tutti i livelli, concedendo gli accessi e i privilegi, secondo i criteri stabiliti nel presente regolamento.

In fase di avvio del progetto i 5 membri del Comitato di Controllo sono i rappresentanti dei primi 4 Centri di riferimento aderenti al progetto iniziale del 2009 (segnatamente i rappresentanti dell'Istituto Besta, dell'Ospedale Bambino Gesù, delle Università di Bologna e di Pisa) oltre a un delegato dell'Associazione Mitocon in rappresentanza dei pazienti, che è membro di diritto.

Tra le attività svolte dal Comitato di Controllo ci sono quelle della produzione scientifica che si avvale del contributo dei dati del Registro Clinico.

Motu proprio o su richiesta dei partecipanti al progetto, il Comitato di Controllo svolge le funzioni di verifica e controllo e ha il compito di attivare eventuali azioni correttive atte a garantire il rispetto del presente regolamento e delle garanzie di riservatezza e delle misure di sicurezza previste dal GDPR. Il Comitato di Controllo verifica inoltre che per ogni centro di riferimento ci sia una giusta proporzione tra la quantità di dati inseriti e quantità di dati consultati e utilizzati, con lo scopo di attivare le azioni necessarie a rendere corretto ed equo l'utilizzo dei dati del Registro Clinico in funzione del livello di partecipazione attiva di ciascun centro di riferimento accreditato. Il Comitato di Controllo può proporre al Comitato di Gestione eventuali azioni di richiamo fino alla sospensione/espulsione di Centri accreditati che non dovessero rispecchiare il regolamento e/o la natura collaborativa nell'utilizzo dei dati del registro.

## **1.4 Network Clinico**

### **1.5 Procedura di adesione al Network e al registro da parte di nuovi Centri**

L'adesione di nuovi centri al network del registro è subordinata all'approvazione del Comitato di Controllo che si esprimerà a maggioranza assoluta e si consulterà con il Comitato di Gestione.

Per richiedere l'accreditamento bisogna rispettare i seguenti requisiti minimi obbligatori:

Il team di ogni Centro candidato dovrà essere coordinato da un Medico Specialista regolarmente iscritto all'Ordine dei Medici ed affiliato ad una struttura sanitaria pubblica o privata con comprovata esperienza nelle malattie mitocondriali. Qualora presso la struttura sanitaria pubblica o privata del candidato operi già un Centro afferente al Network, è auspicabile la collaborazione congiunta tra questi gruppi onde evitare la frammentazione delle attività. Stesso ragionamento è auspicabile nel caso in cui nella stessa Città operi già un centro afferente al Network.

La comprovata esperienza è attestata da

- (i) avere in carico diretto almeno 20 pazienti con diagnosi di malattia mitocondriale geneticamente confermata,
- (ii) avere partecipato negli ultimi 2 anni ad almeno una conferenza nazionale o internazionale sulle malattie mitocondriali,
- (iii) aver partecipato alla pubblicazione negli ultimi 3 anni di almeno un lavoro scientifico sulle

malattie mitocondriali su riviste internazionali indicizzate.

Appurati questi requisiti, il Centro richiedente dovrà fare richiesta ufficiale inviando una mail all'indirizzo [scientific.office@mitocon.it](mailto:scientific.office@mitocon.it) e all'indirizzo email del Coordinatore del Comitato di gestione allegando i seguenti documenti:

- presentazione formale del centro con la richiesta di accreditamento e numero di pazienti mitocondriali seguiti
- CV del medico responsabile

## 2 Dati gestiti

### 2.1 Titolare del trattamento ai sensi del Regolamento UE 2016/679

Il Titolare del trattamento è il PI di ogni Centro afferente al Network. Ciascun titolare tratterà i dati contenuti nel Registro con la massima cura, nel pieno rispetto del GDPR e secondo quanto previsto dal presente Regolamento.

### 2.2 Finalità e base giuridica del trattamento

Il presupposto giuridico al trattamento dei dati è l'adesione del paziente all'iniziativa.

I dati verranno conservati nel Registro Clinico in forma anonima o pseudoanonimizzata e saranno utilizzati per le seguenti finalità:

- Studi e ricerche sulle malattie mitocondriali anche da parte di istituti di ricerca pubblici e privati, in Italia e all'estero;
- Studi di tipo economico-sociale;
- Trial clinici proposti da enti di ricerca pubblici e privati e da case farmaceutiche;
- Attività di *lobbying* e *advocacy*;
- Attività di coordinamento della ricerca e di promozione delle attività scientifiche.

I dati inseriti nel Registro Clinico potranno essere oggetto di ulteriore condivisione da parte del Network con altri centri di studio e cura delle malattie mitocondriali anche all'estero. In questo caso il Comitato di Controllo garantisce che tali dati siano sempre trattati sulla base del consenso acquisito, nei casi in cui questo sia espressamente richiesto e in esecuzione di obblighi di legge.

I dati sono altresì trattati dal titolare del trattamento per il perseguimento del proprio legittimo interesse nella misura in cui non prevalgano gli interessi o diritti che richiedono la protezione dei dati personali.

### 2.3 Categorie dei dati contenuti nel Registro Clinico

Il Registro Clinico è costituito da un database in grado di raccogliere tutte le informazioni necessarie alle finalità sopra indicate.

#### 2.3.1 Dati Pubblici

Il sito internet di Mitocon ODV ([www.mitocon.it](http://www.mitocon.it)) contiene una pagina dedicata al Registro con un'Area pubblica gestita da Mitocon, composta da pagine visibili a chiunque (anche utenti non autenticati) contenenti informazioni generali sul progetto Registro come:

- Scopi del Registro
- proprietà dei dati
- politiche di utilizzo e accesso ai dati
- privacy policy
- dati statistici ed elaborazioni in forma anonima e aggregata dei dati contenuti nel registro clinico
- pubblicazioni scientifiche
- istituti coinvolti
- altre informazioni in accordo con la regolamentazione sulla privacy.

### **2.3.2 Dati personali e informazioni generali dei pazienti**

I medici che inseriscono i dati sanitari dei pazienti dei quali hanno preventivamente ricevuto il consenso, utilizzeranno un servizio integrato di disidentificazione; i pazienti riceveranno un PSEUDONIMO a 9 cifre, calcolato in base ai loro dati identificativi utilizzando un algoritmo hash unidirezionale sicuro. L'identificazione dei dati viene elaborata solo dal browser del sito client, non viene mai trasmessa e non viene mai memorizzata nel registro e non lascia il sito (anonimizzazione di fatto). La generazione di pseudonimi è limitata al solo personale addetto all'inserimento dei dati. Questo PSEUDONIMO 9-DIGIT di primo livello verrà archiviato nel registro. L'eventuale collegamento fra i nomi dei pazienti e gli identificativi nel registro sarà effettuato sotto la responsabilità dell'Istituto e gestito localmente da ogni medico responsabile dell'inserimento dei dati. Tali dati personali non verranno mai caricati nel registro e non sono oggetto di trattamento da parte di Mitocon o terzi.

I dati dei pazienti saranno raccolti in diversi moduli (CRF) e inseriti nel registro in modo anonimo. Questo è uno studio prospettico multicentrico ma è possibile anche la raccolta di dati anonimizzati retrospettivi (dati provenienti da cartelle cliniche di pazienti deceduti o pazienti persi al follow-up). Le informazioni generali che verranno inserite nel registro riguarderanno:

- data e dettagli del consenso
- stato del partecipante
- Anno di nascita, età, genere
- dati demografici (etnia, paese di origine, paese di residenza, codice postale)
- storia familiare compresa la potenziale consanguineità dei genitori e un pedigree
- fattori sociali (livello di istruzione, occupazione, consumo di alcol, fumo, altri fattori rilevanti, alimentazione)
- fattori ambientali
- eventuale partecipazione a biobanche



- eventuale partecipazione a trials

### **2.3.3 Dati sanitari**

Per dati sanitari dei pazienti si intendono i dati clinici e diagnostici, quali anamnesi, risultati di analisi biochimiche, genetiche, ecc. L'elenco dei dati sanitari gestiti dal Registro Clinico è definito dal Comitato di Gestione, su proposta del Comitato di Controllo.

A ogni tipologia di dato è associato un attributo obbligatorio/opzionale: per poter procedere con la registrazione del paziente è necessario inserire tutti i dati obbligatori, mentre i dati opzionali possono anche essere omessi.

Il sistema dei dati sanitari è flessibile, per cui le categorie di dati ed i loro dettagli possono essere implementati anche in fasi successive, sulla base delle decisioni del Comitato di Gestione e in relazione all'evoluzione del progresso scientifico e delle esigenze del Registro Clinico stesso.

Ogni modifica di tale sistema deve essere approvata dal Comitato di Gestione.

Tutti i dati sono classificati per categorie e assegnati ai Centri di Riferimento in funzione del livello di accreditamento del Centro stesso.

I dati sanitari comprendono le seguenti categorie di informazioni (l'elenco è informativo ma non esaustivo):

- Anamnesi
- Dati clinici
- Risultati degli approfondimenti diagnostici a diversi livelli (esami biologici, RM, analisi biochimiche e analisi genetiche, e ogni risultato utile nell'inquadramento diagnostico),
- Diagnosi ivi compresa l'eventuale evoluzione delle ipotesi diagnostiche,
- Follow up: dati sulla valutazione progressiva dei pazienti che tenga conto di archiviare l'evoluzione della patologia
- Dati sulle terapie farmacologiche seguite nei diversi stadi della malattia.
- Programmi di fisioterapia e riabilitazione seguiti
- Informazioni sul regime alimentare
- Annotazioni ulteriori.

## **2.4 Caratteristiche tecniche e Sicurezza dei dati**

Tutti i dati contenuti nel Registro Clinico sono tenuti secondo le indicazioni fornite della normativa di riferimento, con particolare riguardo alle misure di sicurezza previste dal GDPR (art. 32) per il loro trattamento mediante strumenti informatici, manuali ed automatizzati e con logiche strettamente correlate alle finalità del trattamento e comunque in modo da garantire la sicurezza e la riservatezza dei dati stessi.

La sicurezza dei dati è garantita su più livelli:

- sicurezza degli accessi: sono trasmessi in forma criptata;
- i dati identificativi non vengono mai trasmessi al server o memorizzati. Il servizio di pseudonimizzazione è integrato nell'applicazione come modulo. In questo modo si ottiene

un'anonimizzazione di fatto dei dati identificativi del paziente.

- tutti i contenuti del Database sono accessibili dal Web attraverso connessioni sicure (https: il protocollo standard World Wide Web per le connessioni protette) in cui il trasferimento dei dati al registro è crittografato con Transport Layer Security (TLS). Pertanto, quando si utilizzano i comuni web browser Internet Explorer, Mozilla Firefox e Google Chrome i dati vengono crittografati con RC4-128 o AES-256.

Per l'inserimento di dati via web da parte dei centri partecipanti saranno utilizzati i moduli di segnalazione elettronica dei casi (eCRF).

## **3 Utenti: accesso al registro, inserimento e utilizzo dei dati**

### **3.1 Accesso al registro**

Il Registro Clinico è realizzato in forma di database online a cui è possibile accedere tramite il sito internet <https://registry.genomit.eu/login>. Il sistema garantisce un accesso controllato ai dati nel rispetto delle normative in materia di privacy e del presente regolamento.

Contiene strumenti di ricerca, aggregazione e disaggregazione dei dati, per consentirne la migliore fruizione da parte dei ricercatori e dei medici e dell'associazione.

I soggetti che possono accedere al registro sono il Presidente dell'associazione Mitocon (o un suo delegato), o i Centri di riferimento.

Il Registro e il suo contenuto sono di proprietà del Network Italiano. In fase di avvio i costi sono stati sostenuti interamente dal consorzio GENOMIT. In prospettiva futura, per mantenere attivo il registro clinico MITOCON e tutti i centri afferenti si impegnano a sostenere i costi di gestione.

#### **Mitocon**

Mitocon ha accesso a tutti i dati contenuti nel registro.

Mitocon è vincolata inoltre al dovere di riservatezza dei dati, inteso come dovere di non usare, comunicare o diffondere i dati al di fuori del trattamento previsto nel presente regolamento.

Potrà affidare mansioni importanti e di elevata professionalità, incaricando Responsabili e Addetti al trattamento dati, sempre nel rispetto del GDPR e di quanto previsto dal presente regolamento.

#### **Centri di riferimento**

I medici di ogni Centro di Riferimento possono accedere ai dati sanitari pseudoanonimizzati o anonimizzati relativi ai pazienti che hanno in carico.

#### **Modalità di inserimento dei dati e autorizzazione al trattamento**

L'inserimento dei dati potrà avvenire esclusivamente attraverso il personale incaricato di ciascun Centro di riferimento.

Gli incaricati dei Centri di riferimento possono inserire e aggiornare i dati in loro possesso, dei pazienti in carico, rispetto ai quali hanno ottenuto preventivamente il consenso al trattamento.

L'informativa è atta a rendere noti a pazienti, familiari dei pazienti aventi titolo, tutori o amministratori di sostegno (in seguito chiamati in breve "pazienti") riguardo, le finalità del trattamento e l'utilizzo dei dati, nell'ambito del Registro e del presente regolamento.

Presa visione dell'informativa, i pazienti decideranno liberamente se aderire al progetto, rilasciando il proprio consenso tramite l'apposita Dichiarazione.

### **3.2 Utilizzo dei dati**

I dati sanitari possono essere consultati e utilizzati in forma anonima e in maniera aggregata o dai clinici e ricercatori dei Centri di Riferimento per finalità di ricerca e di studio.

Inoltre, nel caso di ricerche finalizzate a sperimentazioni sia diagnostiche che terapeutiche, il Registro Clinico potrà essere consultato in forma anonima per valutare la numerosità dei pazienti potenzialmente inseribili nei protocolli di ricerca, solo previa approvazione di tali linee di ricerca da parte del Comitato di Gestione.

La condivisione dei dati del registro con medici / ricercatori/ istituti non appartenenti al network del registro è subordinata alla presentazione di un progetto specifico ed all'approvazione del Comitato di Gestione; tali enti/professionisti devono dichiarare ogni eventuale coinvolgimento, diretto o indiretto, di realtà profit in tale studio. In caso di richiesta di dati da parte di enti for profit e industrie farmaceutiche, verrà accuratamente valutata da parte del comitato di Gestione, la validità dello studio, la motivazione e la finalità dell'utilizzo dei dati, per assicurare che venga sempre rispettato l'interesse del paziente.

A fronte di tale utilizzo dei dati, il Network può prevedere la richiesta di una donazione a tali enti per la partecipazione alle spese di mantenimento del Registro.

L'associazione Mitocon potrà utilizzare i dati contenuti nel Registro Clinico per le finalità definite nel presente regolamento ivi comprese le attività istituzionali dell'associazione, segnatamente quelle di sensibilizzazione sulle malattie mitocondriali, condivisione delle conoscenze e di promozione e sostegno della ricerca scientifica.

### **3.3 Categorie di utenti**

Gli utenti si classificano nelle seguenti categorie:

#### **Amministratori di sistema**

Gli Amministratori di sistema sono identificati a livello internazionale nell'azienda Webspirit.

#### **Responsabile del Registro**

Il Responsabile del Registro Clinico, che è il Coordinatore del Comitato di Gestione è colui che avrà facoltà di:

- Individuare i gruppi di utenti e assegnare loro i privilegi;
- Accreditare nel sistema i Centri di Riferimento;
- Svolgere le funzioni di controllo e coerenza delle informazioni previste tra le funzioni del

Comitato di Controllo.

Per ciascuna categoria di informazioni il Responsabile del Registro Clinico definisce le informazioni che dovranno essere inserite e le categorie di informazioni che ogni gruppo di utenti è abilitato ad inserire secondo quanto concordato in sede di Comitato di Controllo e di Comitato di Gestione.

### **Medici**

Ogni utente appartenente alle categorie dei Medici afferisce a un Centro di Riferimento accreditato e può gestire tutte e sole le categorie di dati per cui la struttura/centro è stata accreditata e validata.

### **Ricercatori**

Ogni utente appartenente alle categorie dei Ricercatori afferisce ad un Centro di Riferimento accreditato. I ricercatori non hanno in carico pazienti, ma svolgono o collaborano a svolgere studi, ricerche o diagnosi. Non possono inserire o modificare dati ma possono effettuare ricerche su tutti i dati presenti nel Registro Clinico, visualizzandoli in forma anonima e in sola lettura.

### **Associazione**

Il Presidente MITOCON o un suo delegato hanno accesso ai dati pseudoanonimizzati o anonimizzati in forma integrale, avendo l'obbligo di ritenerli strettamente confidenziali e non utilizzabili se non secondo quanto previsto dal presente regolamento e nel pieno rispetto della normativa in materia di protezione dei dati personali. Potranno visualizzarli ma non estrarli, inserirli, modificarli e condividerli a terze parti.

## **4 Funzionalità del Registro Clinico**

### **4.1 Identificazione dei pazienti**

Poiché una delle finalità del Registro Clinico è quella di condividere i dati clinici dei pazienti per gli studi e le ricerche e costituire un database di pazienti potenzialmente disponibili per l'inserimento nei trial clinici, il paziente al momento dell'iscrizione deve essere identificato attraverso un codice univoco pseudoanonimizzato. In particolare, il codice identificativo univoco aiuterà a ricostruire la storia clinica del paziente che nel tempo potrebbe essere stato in carico a diversi Centri di Riferimento, per approfondimenti diagnostici o per sottoporsi a diversi trattamenti terapeutici.

Questo evita inoltre la creazione di duplicati, perché quando il medico sta inserendo il Paziente, il sistema esegue un controllo sui campi univoci e se trova quello stesso paziente già inserito (da un altro centro), non duplica il campo, ma apre la scheda paziente esistente.

A quel punto il medico può proseguire con l'inserimento dei dati clinici, che andranno ad aggiungersi a quelli già inseriti in precedenza per mano di colleghi afferenti ad altri centri di riferimento.

In ogni caso l'identificazione univoca dei pazienti avviene nel rispetto delle garanzie di riservatezza e delle misure di sicurezza previste dal GDPR e non prevede la registrazione/conservazione di dati personali.

Con le stesse modalità ed in accordo con il parere del Garante in merito all'utilizzo di dati anagrafici per scopi di Ricerca scientifica (Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 176 del 29 luglio 2019) verranno utilizzati anche dati appartenenti a pazienti per i quali non è possibile recuperare/aggiornare il consenso informato in quanto informare gli interessati risulta impossibile (in caso ad esempio di decesso) o implica uno sforzo sproporzionato per mancanza di contatti aggiornati e/o attivi. Tali dati non possono essere esclusi dallo studio in quanto la mancata considerazione dei dati riferiti al numero stimato di interessati che non è possibile contattare per informarli, rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, produrrebbe conseguenze significative per lo studio in termini di alterazione dei relativi risultati.

## **4.2 Gestione dei dati**

Il sistema permetterà di gestire le seguenti categorie di informazioni: dati anamnestici, analisi clinica, risultati analisi di laboratorio biochimico, risultati approfondimenti specialistici, risultati analisi genetiche, diagnosi, terapia, programmi di riabilitazione seguiti, regime alimentare, ecc.

Nell'ambito delle funzionalità di gestione dei dati, i medici potranno utilizzare una funzionalità di valutazione dei pazienti secondo una o più scale e/o algoritmi (ad es: scala di valutazione di Newcastle o equivalente).

Il sistema prevede che tale set di informazioni sia aggiornabile anche in considerazione del progresso scientifico. Pertanto per ciascuna delle variabili gestite dal Registro Clinico (ad esempio esami ematochimici) potranno essere aggiunte/eliminate/modificate le categorie di informazioni richieste/gestite (ad es.: glicemia, azotemia, acido lattico, ecc.) e per ciascuna informazione potranno essere ristretti o ampliati i range dei valori e modificate le relative valutazioni.

Tutti i dati sopra indicati sono storicizzati e deve quindi essere mantenuto il tracciato cronologico delle modifiche. Nel momento della ricerca potrà venire visualizzato sia il valore più recente che l'elenco di tutte le modifiche apportate ai dati nel corso del tempo nonché la registrazione dell'utente che ha apportato le modifiche. Per tutti i dati inseriti nel sistema è previsto un campo di testo opzionale di "note e commenti".

I dati numerici inseriti vengono validati (appartenenza a determinati range, eventuali check- cross) e in caso viene mostrato all'utente un messaggio di alert.

## **4.3 Sistema di consultazione e reportistica dei dati**

Il sistema di reportistica è realizzato in modo da permettere la consultazione e l'estrazione dei dati in maniera flessibile e in modo da venire facilmente incontro alle diverse esigenze presenti e future, sempre nel rispetto del presente regolamento, delle finalità istituzionali e del GDPR.

Il sistema inoltre permette ad ogni utente di visualizzare ed estrarre i dati secondo privilegi e limitazioni proprie della categoria di utenti cui appartiene, dettagliate nel presente regolamento.

## **4.4 Funzioni di supporto alle attività di ricerca clinica e sperimentazione**

Sono previste due diverse tipologie di funzioni di supporto alla ricerca.

#### **4.4.1 Supporto alle ricerche epidemiologiche**

Riguardano dati clinici e diagnostici. La consultazione è subordinata all'approvazione del Comitato di Gestione. Il sistema è informato della possibilità di consultazione da parte di un set identificato di utenti che vengono autorizzati dal Responsabile del Registro Clinico ad accedere ai dati ed estrarne la selezione in funzione delle finalità della ricerca approvata.

In questo caso il sistema consentirà l'accesso ai dati pseudoanonimizzati o anonimizzati contenuti nel Registro Clinico.

#### **4.4.2 Supporto ai trial clinici**

Nel caso in cui una ricerca abbia necessità di selezionare dei pazienti per l'inclusione in trial clinici, l'attività di ricerca è sottoposta al vaglio e all'approvazione del Comitato di Gestione.

### **4.5 Requisiti di sicurezza del software**

Nessuno al di fuori degli utenti autorizzati deve essere in grado di accedere in alcun modo alle informazioni contenute nel database. L'accesso elettronico diretto al server e al database è consentito solo agli amministratori qualificati del contraente tramite SSH (Secure Shell) con il metodo di crittografia a chiave pubblica-privata e chiavi personali. Le transazioni dei dati vengono cifrate tramite https.

Le password vengono registrate nel database in formato cifrato (viene memorizzato un hash di password + email per ogni utente). Agli utenti è data la possibilità di reimpostare la propria password con controlli di sicurezza (numero minimo di caratteri, presenza di simboli e/o numeri).

Il sistema, in caso di una serie di tentativi di accesso falliti, disattiva l'account che può essere rigenerato solo dall'amministratore.

Il server ha un firewall per garantirne la sicurezza ed è ospitato presso il provider di hosting Hetzner, in Germania. Il provider dell'hosting è vincolato da un contratto di elaborazione dati e garantisce standard di sicurezza di alto livello (ISO27001). Il server è dotato di un sistema RAID a prova di guasto. Inoltre, i dati vengono sottoposti a backup una volta al giorno. In caso di emergenza, ad esempio se il server non è raggiungibile, il contraente deve essere informato per telefono o per e-mail.

ALLEGATO A: COMITATO DI GESTIONE: ELENCO DEI COMPONENTI (Nome del PI e Affiliazione)

- Bertini Enrico, Ospedale Bambino Gesù Roma
- Bruno Claudio, Ospedale Gaslini Genova
- Carelli Valerio, Ospedale Bellaria e Università di Bologna
- Comi Giacomo P, Ospedale Maggiore Policlinico Milano
- Garone Caterina, SOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie
- Filosto Masimiliano, Centro NeMo e Università di Brescia
- Lamperti Costanza, Istituto Neurologico Besta Milano
- Malandrini Alessandro, AOU Senese
- Mancuso Michelangelo, AOU e Università di Pisa
- Marmotta Marco, Presidente MITOCON
- Massucci Serena, Delegata MITOCON
- Mongini Tiziana, Università Torino
- Musumeci Olimpia, AOU Messina
- Pegoraro Elena, Università di Padova
- Procopio Elena, Ospedale Meyer, Firenze
- Rinaldi Rita, Sant'Orsola Bologna
- Ruggiero Lucia, Federico II, Napoli
- Santantonio Piero, Delegato MITOCON
- Santorelli Filippo Maria, IRCCS Stella Maris Pisa
- Servidei Serenella, Policlinico Uni Gemelli Roma
- Tonin Paola, AOU Verona