



Italian Registry of PIK3CA-related conditions

IReg-PIK3CA

REGOLAMENTO

La ricerca osservazionale rappresenta uno strumento essenziale alla conoscenza scientifica e complementare alla sperimentazione.

Le **condizioni PIK3CA-correlate** sono un gruppo estremamente eterogeneo di malattie rare con una causa genetica comune recentemente identificata e consistente in mutazioni somatiche di vario tipo caratterizzate da guadagno di funzione (attivanti) nel gene PIK3CA.

Non sono disponibili dati epidemiologici attendibili e consolidati su queste condizioni, e si ritiene che l'unico dato di prevalenza riportato attualmente, 1.4 casi ogni 100.000, possa essere fortemente sottostimato. L'esperienza delle famiglie raccolta dall'Associazione Italiana Macrodattilia e PROS (AIMP) ci insegna che esistono bisogni di cura insoddisfatti ed esiti di salute insoddisfacenti per molti pazienti, che ruotano intorno ad alcune criticità quali:

- l'insufficienza delle conoscenze attuali sulla reale frequenza e caratterizzazione delle forme cliniche alla diagnosi
- la scarsità e frammentarietà delle informazioni disponibili sulla storia naturale di questo gruppo di condizioni, sul percorso diagnostico-assistenziale e sui trattamenti
- la mancanza di consenso nella comunità scientifica internazionale su molti aspetti della presa in carico.

La creazione di un registro italiano di patologia può contribuire a colmare le lacune informative attualmente esistenti e a migliorare gli esiti e la qualità della vita delle persone che ne soffrono, contribuendo al miglioramento della pratica clinica e della ricerca scientifica.

Centri partecipanti, flow chart e governance

Il Registro IReg-PIK3CA nasce come **studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico**, promosso dal Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche dell'Università di Torino e dall'Associazione Italiana Macrodattilia e PROS APS.

Trattandosi di uno studio clinico, il protocollo e la relativa documentazione devono essere presentati al **Comitato Etico competente** per ogni centro e riceverne il parere favorevole. Lo studio comincerà presso il centro in questione solamente dopo aver ricevuto le autorizzazioni richieste secondo le procedure interne dello stesso ente.

A ogni paziente che rientrerà nei criteri di inclusione dello studio verrà proposta la partecipazione allo studio e lo Sperimentatore del centro dovrà acquisire il **consenso informato** del partecipante e/o del suo rappresentante legale, secondo quanto previsto dalla vigente normativa in materia di sperimentazioni cliniche, intendendo come consenso un processo partecipato e calibrato a partire dal bisogno informativo del partecipante, a cui viene dedicato un tempo congruo, per consentire al partecipante di comprendere appieno la natura della partecipazione, e i rischi e benefici dello studio e di aderire consapevolmente allo stesso, rispettando il diritto del partecipante a non acconsentire alla partecipazione o a ritirarsi dallo Studio in qualunque momento.

Si precisa che, in un orizzonte di scienza partecipata, i termini “arruolamento” e “reclutamento” negano al paziente il riconoscimento del ruolo di partecipante attivo e depotenziano il consenso informato inteso come processo inclusivo e libero. Lo sperimentatore si impegnerà pertanto a non utilizzare questi termini nelle comunicazioni orali con i partecipanti.

In caso di partecipanti minorenni, lo Sperimentatore dovrà ottenere il consenso informato di entrambi i genitori. Il minore è soggetto di diritti e di libertà personali e quindi il genitore non è il garante esclusivo della salute del figlio: il minore in grado di comprendere e di esprimere una decisione consapevole deve essere informato e coinvolto nel processo di decisione con modalità adeguate alla sua maturità intellettuale, esprimendo il proprio assenso.

Centri partecipanti

Nella fase iniziale, partecipano al registro 3 centri clinici e 1 centro di ricerca:

- **Unità di Genetica Clinica Pediatrica della S.C.D.U. Pediatria Specialistica dell’Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino (centro coordinatore)**
Sperimentatore Coordinatore: Prof. Alessandro Mussa
- **Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti; Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS di Roma**
Sperimentatore Principale: Dott.ssa Roberta Onesimo
- **UOC Malattie Rare e Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma**
Sperimentatore Principale: Dott.ssa Paola Sabrina Buonuomo
- **Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica (DiMePRE-J), UOC Lab. Di Genetica Medica-AOUC- Policlinico di Bari, Università di Bari “Aldo Moro” di Bari**
Responsabile: Prof.ssa Nicoletta Resta

Il Registro è dotato di un **Comitato Scientifico**, composto da sei membri, così individuati alla data di stesura del presente documento:

Prof. Alessandro Mussa (presidente)

Dott.ssa Chiara Leoni

Dott.ssa Paola Sabrina Buonuomo

Prof.ssa Nicoletta Resta

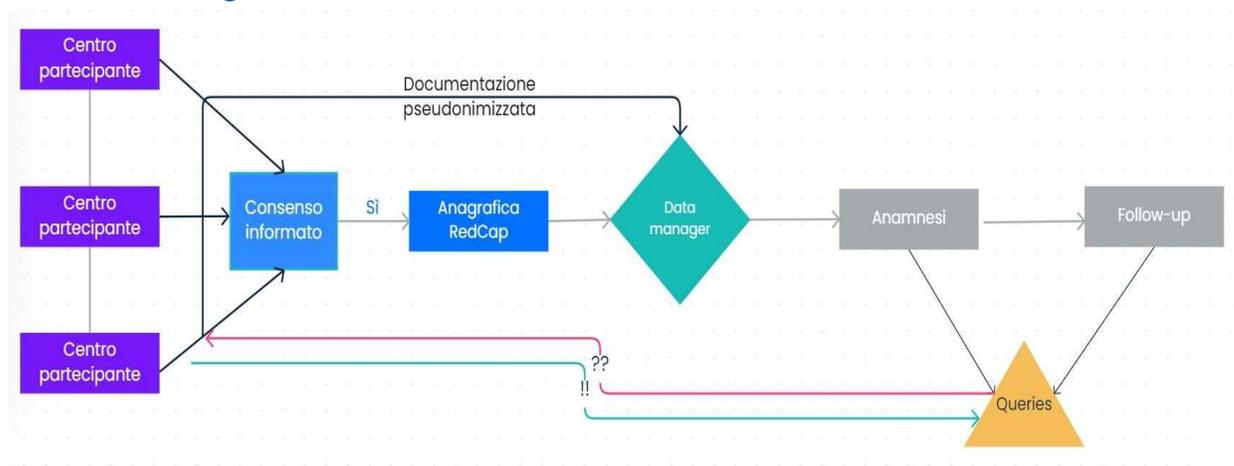
Dott.ssa Federica Borgini, AIMP (Project Manager)

Dott.ssa Federica Marino, AIMP

I compiti del CS sono:

- Definire le politiche, le procedure e le tariffe per l'eventuale richiesta di dati del Registro
- Valutare le singole richieste di utilizzo di dati da parte di ricercatori/aziende
- Valutare criticamente i report e le pubblicazioni, comprese le modalità per ottenere un accesso più aperto possibile

Flow chart del Registro



A seguito della raccolta del consenso del partecipante presso un centro partecipante, lo sperimentatore principale di quel centro o un suo collaboratore opportunamente formato, creerà il record del paziente nel Registro, sulla piattaforma tecnologica sicura **RedCap**, situata sui server dell'Università di Torino. A ciascun centro spetta esclusivamente la compilazione della scheda anagrafica del Registro. Tutte le altre schede (anamnesi, test molecolare [se eseguito], segni e sintomi, terapie e trattamenti) verranno compilate da un **Data Manager** del centro coordinatore in base alle informazioni reperibili dalla documentazione pseudonimizzata, raccolta dai centri nel corso della normale pratica clinica, ricevuta dai centri per mezzo di una funzione sicura integrata nella piattaforma.

In caso i dati mancanti o di dati palesemente non corretti, il Data Manager ha la facoltà di inviare query per ogni singolo campo ai centri direttamente dalla piattaforma.

Pubblicazioni

I Co-Promotori sono obbligati all'adeguata e corretta diffusione e pubblicazione dei risultati dello studio e all'adeguata comunicazione dei risultati dello studio ai pazienti partecipanti e ai rappresentanti dei pazienti.

Ai sensi dell'art. 5, comma secondo, lett. c) del D.M. 8 febbraio 2013, lo Sperimentatore principale ha diritto di diffondere e pubblicare, senza limitazione alcuna, i risultati dello Studio ottenuti presso

l'Ente, nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di riservatezza dei dati sensibili, di protezione dei dati personali e di tutela della proprietà intellettuale, nonché nel rispetto dei termini e delle condizioni di cui al presente Contratto.

Tuttavia, poiché lo studio viene condotto nel setting di un gruppo di malattie rare e tra i suoi scopi vi è quello di porre rimedio alla frammentarietà dei dati disponibili su tali malattie/condizioni, tali pubblicazioni, che potranno essere effettuate in qualunque momento dello svolgimento dello Studio, dovranno coinvolgere tutti gli Sperimentatori principali dei centri partecipanti e dovranno riguardare il set di dati nella sua interezza (pubblicazioni multicentriche) e non i dati dei singoli centri (pubblicazioni monocentriche), salvo nei casi in cui il Comitato Scientifico ritenga, motivandolo per iscritto, che sussistano valide e incontestabili motivazioni scientifiche per pubblicazioni monocentriche.

E' essenziale che i risultati della ricerca scientifica siano fruibili e utilizzabili non solo dalla comunità scientifica, ma anche dai principali portatori di interesse, e cioè i partecipanti alla ricerca e la comunità dei pazienti/caregiver, pertanto i co-promotori e il Comitato Scientifico del Registro sostengono il modello di accesso aperto (**Open Access**).

A tale scopo è pertanto richiesto agli Sperimentatori partecipanti allo studio il massimo impegno e la massima collaborazione, relativamente a tutte le pubblicazioni che scaturiranno dallo Studio:

- a pubblicare la versione originale sottoposta all'editore (Author's Original Version) su un pre-print server quale bioRxiv

e

- a garantire nel modo più tempestivo possibile il libero accesso gratuito (open access, licenza Creative Commons CC-BY) alla versione finale del manoscritto pubblicato su riviste internazionali soggette a peer review (Author's Accepted Manuscript o Version of Record) attraverso:
 - il deposito gratuito della versione finale del manoscritto accettato a revisione completata sul proprio sito e/o su un repository istituzionale e/o tematico (auto-archiviazione, Green open access) immediatamente o dopo un periodo di embargo, in base alla politica della rivista prescelta;
 - l'opzione di open access a pagamento (Gold open access) con accesso libero gratuito immediato.

Gli sperimentatori valuteranno, insieme al Comitato Scientifico, la modalità più adatta per garantire l'accesso più tempestivo possibile a ciascuna specifica pubblicazione. L'Associazione potrà eventualmente fornire agli Sperimentatori supporto economico a tale scopo, se ritenuto opportuno e necessario.

[Accesso ai dati e authorship](#)

L'accesso ai dati del Registro avverrà nel seguente modo:

- Tutti i PI dei centri partecipanti al Registro, compresi quelli che aderiranno al Registro dopo la fase iniziale, potranno avere libero accesso diretto, attraverso apposite credenziali, ai dati



inseriti nel Registro relativi al proprio Centro e agli altri centri (inclusa la scheda anagrafica, che non contiene dati direttamente identificativi).

- Gli aiuto-sperimentatori e i collaboratori dei centri partecipanti al registro avranno accesso diretto, attraverso apposite credenziali ai dati inseriti nel Registro relativi al proprio centro
- I ricercatori dell'Università di Bari avranno accesso ad esportazioni dei dati del registro relative a tutti i centri.

Authorship

Tutti i PI dei centri partecipanti e i membri del Comitato Scientifico dello studio avranno diritto ad essere inseriti nella *authorship* di tutti i lavori scientifici prodotti, così come eventuali collaboratori dei centri che avranno partecipato attivamente alla produzione del manoscritto. L'ordine nella lista degli autori dovrà essere determinato dal Comitato Scientifico stesso, valutando il livello di contribuzione alla preparazione del manoscritto.

Nella lista degli autori dovrà essere inserito come "Group author/collaborative author": **Italian Registry of PIK3CA-related conditions.**

I nomi degli aiuto-sperimentatori o dei collaboratori dei singoli centri verranno inseriti nel "gruppo dei collaboratori" in calce all'articolo (*Acknowledgements/Authors' Contributions*), **dove verranno menzionati anche i co-promotori.**

Nel caso la rivista scelta per la pubblicazione applichi dei limiti più restrittivi, anche gli autori che superano detto limite dovranno essere citati nella sezione "Acknowledgements".

Per quanto riguarda le pubblicazioni derivanti da richieste di dati al Registro, si rimanda al contenuto dello specifico documento per la richiesta dei dati, fermo restando che dovrà essere garantita un'adeguata rotazione dei nominativi.