

Sociedad Española de Hematología y Oncología
Pediátricas



Memoria Proyecto

**PLATAFORMA ECLIM-SEHOP PARA LA IMPLEMENTACIÓN Y
DESARROLLO DE ENSAYOS CLÍNICOS INTERNACIONALES
MULTICÉNTRICOS EN CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA**

2019

Desde 2017 la plataforma ECLIM-SEHOP ha proporcionado soporte a 20 ensayos clínicos, 8 estudios observacionales y registro de pacientes, 1 plataforma de imágenes (<https://imaging.sehopcloud.org/>) y 2 bases de datos. De ellos, la plataforma proporciona soporte integral (todas las gestiones del ensayo son proporcionadas por la plataforma) a 8 ensayos clínicos y 4 estudios observacionales y registros de pacientes. Durante 2019 se incorporarán nuevos estudios sobre sarcomas de partes blandas, gliomas de bajo grado, insuficiencias medulares y neutropenias crónicas.

El objetivo ha sido ayudar al desarrollo adecuado de los ensayos clínicos académicos (protocolos de tratamiento), cuyo objetivo final ha sido el aumento de las tasas de curación de niños y niñas con cáncer, de acuerdo siempre con la Buena Práctica Clínica. Gracias a la ayuda de la FAECC, la Fundación Inocente y la Fundación MAR se han podido comenzar los estudios, así como mantener y potenciar la Plataforma de Ensayos Clínicos, con el objetivo final de que los niños, niñas y adolescentes con cáncer reciban en España los tratamientos recomendados a nivel internacional o nacional y puedan beneficiarse de los avances en el tratamiento del cáncer dentro del marco legal actual y en las mejores condiciones de seguridad. Además, desde abril 2017 la Asociación Pablo Ugarte da soporte dirigido al estudio SIOP-Ependymoma II, gestionado dentro de la plataforma.

ACTIVIDADES REALIZADAS

El trabajo principal se ha centrado en el desarrollo de la infraestructura de investigación necesaria para poner en marcha los nuevos ensayos y estudios clínicos y para garantizar el buen funcionamiento y coordinación de los vigentes.

Las tareas desarrolladas para la apertura de los estudios se han basado en las siguientes fases del desarrollo de cada protocolo nuevo:

Actividades	Fecha inicio
Configurar la plataforma ECLIM-SEHOP, página web alojada en SEHOP Web	01/09/2018
Presentaciones regulatorias para nuevos ensayos y estudios clínicos: UMBRELLA, FAR-RMS, CML Registry	01/09/2018
Preparación del centro y negociación del contrato para los centros participantes: UMBRELLA, FAR-RMS, CML Registry	01/09/2018
Reclutamiento, monitorización y farmacovigilancia para ensayos clínicos abiertos	01/09/2018
Informes anuales de seguridad a las agencias reguladoras.	01/12/2018
Presentación de documentación a organismos reguladores (comité ético y AEMPS) para nuevos ensayos clínicos. Nuevos ensayos en desarrollo: nuevos ensayos europeos para leucemia linfoblástica en lactantes (Dr. Lassaletta), linfoma no Hodgkin de células B (Dra. María del Mar Andrés), Neuroblastoma de alto riesgo de SIOPEN (HRNBL2, Dra. Adela Cañete).	01/04/2019
Configuración del centros y negociación de contratos para centros participantes para nuevos ensayos clínicos (UMBRELLA, FAR-RMS, registro CML).	01/06/2019

1) Puesta en marcha e inicio del estudio comprende las siguientes actividades:

- Redacción o adaptación de la hoja de información al paciente y consentimiento informado para representante legal y menores maduros.
- Preparación de la documentación general de solicitud ensayo clínico a la AEMPS.
- Preparación documentación específica si PEI, importación, distribución y almacenamiento.
- Preparación documentación local solicitud ensayo clínico a CEICs
- Envío solicitud autorización de la enmienda a la AEMPS.
- Envío solicitud evaluación de la enmienda al CEIC.
- Elaboración archivo investigadores.
- Elaboración archivo promotor.
- Envío respuesta subsanaciones o aclaraciones AEMPS y CEICs.
- Gestión de contrato.
- Gestión del contrato con el Sponsor coordinador.
- Obtención conformidad del centro.
- Notificación de inicio AEMPS y CEICs.
- Preparación de plan de monitorización específico.
- Preparación visita de inicio al centro y a Farmacia.
- Desarrollo visita de inicio centro y farmacia
- Informe de visita de inicio

2) Mantenimiento anual comprende las siguientes actividades e incluye una visita de monitorización por centro:

- Mantenimiento del archivo Clinical Trial Master File.
- Mantenimiento archivos del investigador
- Gestión de acontecimientos adversos graves (AAGs) y SUSARs
- Comunicación de DSUR (AEMPS, CEICs y centros)
- Preparación de visita de monitorización anual.
- Desarrollo de visita de monitorización anual al centro y farmacia.
- Realización de informes de visitas de monitorización del centro y farmacia
- Elaboración de informes anuales del estudio a AEMPS y CEICs

3) Preparación enmiendas en los ensayos clínicos abiertos:

- Preparación de la documentación enmendada o por ampliación de centros.
- Envío solicitud autorización de la enmienda a la AEMPS.
- Envío solicitud evaluación de la enmienda al CEIC.

4) Finalización del estudio:

- Preparación de visita de cierre.
- Desarrollo de visita de cierre por centro.
- Realización de informe de visita de cierre.

- Resolución de consultas (queries) y cierre base de datos.
- Preparación visita de cierre farmacia.
- Realización de visita de Farmacia.
- Realización del informe final reconciliación de muestras en farmacia.
- Notificación de cierre AEMPS y CEICs.
- Realización del informe final del estudio para el promotor según las ICH.

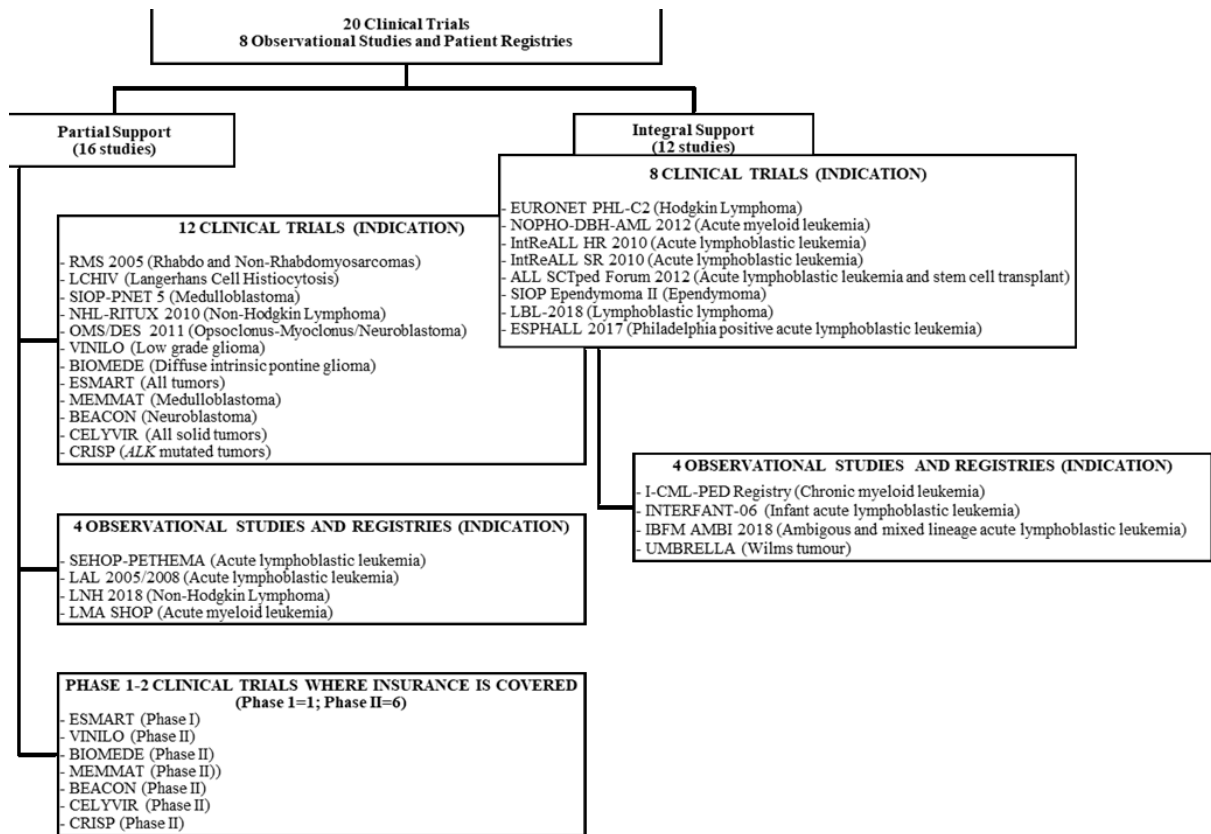
INFORME DE ACTIVIDAD

Ensayos clínicos ECLIM-SEHOP a los que la Fundación Inocente ha dado apoyo:

Desde 2017 la plataforma ha proporcionado soporte a 20 ensayos clínicos, 8 estudios observacionales y registro de pacientes, 1 plataforma de imágenes (<https://imaging.sehopcloud.org/>) y 2 bases de datos. De ellos, la plataforma proporciona apoyo integral (todas las gestiones del ensayo son proporcionadas por la plataforma) a 8 ensayos clínicos y 4 estudios observacionales y registros de pacientes. Durante 2019 se incorporarán nuevos estudios sobre sarcomas de partes blandas, gliomas de bajo grado, insuficiencias medulares y neutropenias crónicas.

Se proporciona apoyo integral a 8 ensayos clínicos y 4 estudios observacionales. Esto significa que todas las gestiones nacionales como co-espónor son realizadas por la plataforma ECLIM-SEHOP, incluyendo configuración del ensayo, presentaciones regulatorias, contratos o monitorización.

Estos estudios, que son reconocidos en el ámbito internacional como el mejor estándar de atención en Europa, cubre a niños y adolescentes con leucemia (Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), leucemia mieloide aguda, LLA del lactante, leucemia aguda bifenotípica, LLA en recaída), linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), tumores cerebrales (ependimoma, meduloblastoma) y tumores sólidos extracraneales (tumores renales, neuroblastoma, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de partes blandas). Pero también se centran en aspectos transversales clave como el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o el seguimiento de los efectos tardíos del cáncer infantil (proyecto de pasaporte de sobrevivientes de SIOPE). La Fundación SEHOP también está cubriendo los seguros de ensayos clínicos académicos realizados en España en cáncer y hemopatías, incluyendo ensayos clínicos precoces (fase 1 y2) de iniciativas nacionales (CELYVIR) o internacionales como MEMMAT o ensayos del consorcio ITCC (BIOMEDE^{NCT02233049}, VINILO^{NCT01887522}, BEACON, CRISP^{EUDRACT 2015-005437-53}, ESMART^{NCT02813135}) que también apoyan la apertura de nuevas opciones terapéuticas para niños con neoplasias malignas refractarias o en recaída en nuestro país.



Estudios con gestión integral

Título	Coordinador Nacional	Indicación	Centros previstos / Centros activados	Pacientes previsto / Pacientes reclutados	Estado
EuroNet-PHL-C2	A. F. Teijeiro	Linfoma Hodgkin	20 / 20	125 / 95	Reclutando
NOPHO-DBH AML 2012	J. M. Fernández	LMA	34 / 17	33 / 51	Reclutando
SIOP Ependimoma II	A. F. Teijeiro	Ependimoma	18 / 16	80 / 18	Reclutando
ALL SCTped 2012 Forum	C. D. Heredia	TPH	5 / 5	15 / 5	Reclutando
UMBRELLA	G. Ramirez	Tumor Wilms	25/1	1/400	Reclutando
IntReALL HR 2010	J. L. Fuster	LLA en primera recaída HR	14/1	0/28	Reclutando
IntReALL SR 2010	J. L. Fuster	LLA en primera recaída SR	15	-	CEIM aprobado AEMPS aprobado Fase contrato centros
LBL 2018	J. Verdú	Linfoma Linfoblástico	30	-	CEIM aprobado AEMPS aprobado Fase contrato centros
I-CML-PED (Registro)	A. Molines	LMC	2/13	0/25	Reclutando
ESPHALL 2017	M. López Duarte	LLA Philadelphia+	16	-	En preparación Autoridades
iBFM AMBI2018	M. López Duarte	LLA Lineaje Ambiguo	24	-	En preparación Autoridades
INTERFANT (Registro)	C. Hernández	LLA < 1 año	33	-	En preparación Autoridades

OBJETIVOS LOGRADOS

1. Establecimiento de la infraestructura (plataforma ECLIM-SEHOP) para permitir la participación de España en ensayos clínicos académicos internacionales colaborativos
2. Aumento del número de ensayos clínicos internacionales académicos abiertos en España
3. Mejora de la puesta en marcha y realización de ensayos clínicos académicos e internacionales abiertos en España
4. Se han llevado a cabo tareas de los distintos ensayos clínicos según requiere la legislación nacional e internacional, los promotores internacionales y los investigadores nacionales
 - Presentaciones reglamentarias a la autoridad competente española (AEMPS) y comité de ética de la investigación (CEIm)
 - Gestión de contratos y configuración del sitio web.
 - Monitorización de centros.
 - Farmacovigilancia.
 - Manejo de muestras biológicas.
 - Revisión central de imágenes.

RESULTADOS LOGRADOS

1. Se ha conseguido una mejora de la atención a los pacientes pediátricos con cáncer y hemopatías, puesto que participar en ensayos y estudios clínicos internacionales proporciona el mejor y más actualizado tratamiento multidisciplinar. .
2. Los niños y adolescentes españoles con cáncer han podido acceder a las recomendaciones más actuales, de la misma manera que el resto de los pacientes de otros países avanzados de Europa o de otros continentes para que puedan seguir mejorando las tasas de supervivencia y disminuyendo los efectos secundarios a largo plazo. Estos avances llegan a los cánceres pediátricos más frecuentes y agresivos, incluyendo leucemias (linfoblástica, mieloblástica, mieloides crónicas, tanto al diagnóstico y recaídas), tumores cerebrales (meduloblastoma, glioma de bajo grado) o tumores sólidos extracraneales (linfomas, sarcomas, neuroblastomas)
3. Se ha conseguido una mejora de la buena práctica médica y calidad de vida de los niños/as enfermos más vulnerables.
4. Se ha alcanzado una correcta adecuación del tratamiento a las nuevas directrices europeas de la lucha contra el cáncer infantil.
5. Se ha logrado la creación de un consorcio o plataforma española necesaria para el desarrollo y la implementación de los estudios clínicos más efectivos y para avanzar en la investigación del cáncer.

POBLACIÓN BENEFICIARIA DEL PROYECTO

Infancia y familias

Las neoplasias malignas en el niño/niñas y en el adolescente son enfermedades poco

frecuentes pero son una de las causas de morbi-mortalidad más importante en estos grupos de edad y tienen un gran impacto social y familiar. A pesar de la progresiva reducción de las tasas de mortalidad debida a las neoplasias, el cáncer aún representa la primera causa de muerte por enfermedad en los niños y adolescentes.

En España se diagnostican anualmente 1.100 pacientes con cáncer, menores de 14 años de edad y 1.550 pacientes menores de 18 años, lo que representa una incidencia de 165-170 casos por millón de niños y año.

Ante la rareza de estas neoplasias es difícil que las unidades de Oncología y Hematología Pediátrica acumulen suficiente experiencia para abordar adecuadamente el tratamiento multidisciplinar de estos tumores, por lo que la Plataforma de Ensayos ECLIM-SEHOP centraliza los protocolos pediátricos más adecuados para que todos los niños españoles gocen de las mismas oportunidades de tratamiento y curación.

UBICACIÓN GEOGRÁFICA

Los ensayos clínicos realizados llegan hasta 24 hospitales españoles en todas las comunidades autónomas con centros de Oncología y Hematología Pediátrica. Los registros abarcan incluso mayor cantidad de centros con hasta 42 centros en el registro de leucemia linfoblástica.

METODOLOGÍA E INSTRUMENTOS UTILIZADOS

La metodología realizada por la plataforma ha comprendido las siguientes acciones e instrumentos:

- Tramitación de enmiendas (modificaciones sustanciales) en organismos reguladores
- Distribución de enmiendas (modificaciones sustanciales) a los centros
- Elaboración y envío de informes de seguimiento y seguridad a AEMPS, CEIm y centros según normativa vigente
- Seguimiento a centros para cumplimiento del protocolo y principios de Buena Práctica Clínica
- Mantenimiento de Trial Master File y documentos esenciales
- Implementación de medidas de seguridad
- Comunicación de desviaciones graves de la normativa de Buena Práctica Clínica o del protocolo al Promotor
- Comunicación de desviaciones graves a las autoridades competentes y comités éticos
- Comunicación de parada del ensayo a autoridades competentes y comités éticos
- Distribución de recordatorios a los centros para cumplimentación del cuaderno de recogida de datos (CRF)
- Distribución y seguimiento de consultas (queries) (depuración de datos del CRF)
- Comunicación de SUSARs según normativa vigente

- Comunicación a Promotor, autoridad competente y comités éticos de aspectos de seguridad
- Informes de reclutamiento a nivel de España
- Comunicación de finalización prematura de ensayo
- Comunicación global con el Promotor, centros e investigador coordinador
- Teleconferencias de seguimiento
- Soporte al reclutamiento
- Visitas de monitorización según necesidad del Promotor

FUENTES DE FINANCIACIÓN

El proyecto cuenta con las siguientes fuentes de cofinanciación:

- Financiación no competitiva por parte de la Federación Española de Padres de Niños con Cáncer y la Asociación Pablo Ugarte.
- Financiación competitiva por parte de la Fundación de la Asociación Española Contra el Cáncer, la Fundación Inocente y la Fundación MAR.

La plataforma tiene un coste anual aproximado de 120.000 Euros. Durante este periodo, la ayuda de la Asociación Pablo Ugarte ha ayudado a sufragar estos gastos y contribuido enormemente a su éxito.

VALORACIÓN Y CONCLUSIONES DEL PROYECTO REALIZADO

Se ha logrado que los/as niños/as y adolescentes con cáncer hayan recibido en España los tratamientos recomendados a nivel internacional o nacional y se han podido beneficiar de los avances en el tratamiento del cáncer dentro del marco legal actual y en las mejores condiciones de seguridad. Los niños y adolescentes españoles con cáncer han podido acceder a las recomendaciones más actuales, de la misma manera que el resto de los pacientes de otros países avanzados de Europa o de otros continentes para que puedan seguir mejorando las tasas de supervivencia y disminuyendo los efectos secundarios a largo plazo.

El tratamiento actual de los niños y adolescentes con cáncer se ha podido adaptar al mejor nivel europeo y se ha desarrollado de acuerdo con las nuevas directrices de la lucha contra el cáncer infantil, sin que las dificultades de los trámites burocráticos actuales para el funcionamiento de los protocolos perjudiquen el derecho de los pacientes españoles a ser tratados de acuerdo con las terapias más actuales y seguras. Por lo tanto, se ha podido asegurar la infraestructura necesaria para garantizar la participación en los estudios más novedosos facilitará nuevos abordajes en la lucha contra el cáncer infantil a través de las nuevas terapias que mejoren la supervivencia y disminuyan las toxicidades asociadas con la enfermedad o con el tratamiento del cáncer infantil.