

**PROYECTO DE LA SEHOP PARA LA**

**ARMONIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO**

**DEL CÁNCER INFANTIL Y LAS**

**HEMOPATÍAS EN ESPAÑA**

**(ARCAHI)**



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA  
PEDIÁTRICAS

## **JUNTA DIRECTIVA DE LA SEHOP:**

**Presidente:** Tomás Acha (Málaga)

**Vicepresidenta:** Soledad Gallego (Barcelona)

**Secretaria:** Adela Cañete (Valencia)

**Tesorera:** M<sup>a</sup> Elena Cela (Madrid)

### **Vocales:**

Catalina Márquez (Sevilla)

José Luis Fuster (Murcia)

Itziar Astigarraga (Bilbao)

Mercedes Guibelalde (Palma de Mallorca)

## **1. ANTECEDENTES**

Desde el año 1965 se producen dos hechos que cambiarán la asistencia pediátrica en general y la de los niños con enfermedades onco-hematológicas en particular: en primer lugar tenemos la creación y apertura de los Hospitales Infantiles de la Seguridad Social, donde se iniciarán las primeras Unidades con dedicación exclusiva a la Onco-hematología Infantil. En segundo lugar estaría la celebración en 1969 de la **"I Reunión de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica"** (S.I.O.P.), a la que acudieron numerosos pediatras oncólogos de varios países, con la oportunidad para sus colegas españoles de conocer el desarrollo en otros lugares de esta especialidad.

Como consecuencia de esta reunión, se organiza en nuestro país el **"Club de Oncología Pediátrica"** donde pediatras y cirujanos pediátricos se intercambian experiencias en las cinco reuniones anuales que mantienen entre 1972 y 1977; en este año nace la **Sección de Oncología Pediátrica**, dentro de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P.). En mayo de 1978 se celebra en Bilbao la primera Reunión Anual de la Sección de Oncología Pediátrica.

En 1979 se propone la creación en Valencia del **Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI)** y que ubicado dentro de su Facultad de Medicina, empezará a recoger casos desde 1980; la puesta en marcha de este registro supone un hito en la oncología pediátrica española, permitiendo conocer desde entonces la incidencia y la supervivencia de los niños con tumores de todo el estado español, habiéndose registrado desde entonces hasta la actualidad más de 23.000 casos.

En abril de 1993 se fundan y constituyen, como ampliación y consolidación de la Secciones de Oncología y Hematología Pediátricas, la **Sociedad Española de Oncología Pediátrica (S.E.O.P.)** y la **Sociedad Española de Hematología Pediátrica (S.E.H.P.)**. Entre sus fines y actividades primordiales se encontrarían la de fomentar el desarrollo de la Oncología y la Hematología Pediátricas en todas sus facetas, mantenimiento del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI), el desarrollo y coordinación de los diversos protocolos nacionales para el diagnóstico y tratamiento de tumores pediátricos y de la participación nacional en los protocolos internacionales promovidos por la ya mencionada S.I.O.P. Desde su fundación se han actualizado y adaptado sus estatutos a las nuevas expectativas científicas y sociales de nuestro país.

Por fin en el 2007 se fusionan ambas Sociedades bajo el epígrafe de SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) , teniendo en la actualidad 240 miembros (pediatras, hematólogos, cirujanos pediátricos, radioterapeutas) de 40 centros distribuidos por toda la geografía nacional. Entre sus fines destaca, según el punto tercero de sus estatutos, asegurar el derecho que todo paciente en edad pediátrica tiene a ser asistido en instituciones que dispongan de los medios necesarios y por personal sanitario suficientemente cualificado en

Hematología y Oncología Pediátricas, mediante esquemas terapéuticos reconocidos a nivel nacional e internacional.

Esto permite, dada la baja incidencia general de este tipo de patologías, obtener con rapidez el número suficiente de casos que nos permitan sacar conclusiones sobre eficacia de los tratamientos y supervivencia a corto y largo plazo. También conlleva una elevada complejidad de procedimientos y gestiones en el momento actual, como exponemos en los siguientes puntos de este documento.

Con el fin de que en todos centros y unidades que tratan este tipo de pacientes se puedan incluir los pacientes en los protocolos más adecuados y con las mayores garantías, la SEHOP se plantea que es imprescindible la creación de una oficina centralizada de protocolos pediátricos, para que todos los niños españoles gocen de las mismas oportunidades de tratamiento y curación.

## **2. PROBLEMÁTICA y SITUACIÓN ACTUAL**

Según consta en la introducción del documento sobre los "ESTÁNDARES EUROPEOS DE ATENCIÓN A NIÑOS CON CÁNCER", redactado en Varsovia el 14 de octubre de 2009:

*"Todos los niños con cáncer deben ser tratados de acuerdo con los mejores protocolos de tratamiento disponibles. Hay un consenso general de que este tratamiento se aplica mejor en unidades activas en investigación clínica y en registro de cáncer. Cuando esté disponible, se debe ofrecer a los niños la oportunidad de participar en los ensayos clínicos pertinentes que tienen como objetivo mejorar el tratamiento óptimo para todos los niños. Cuando haya incertidumbre acerca del tratamiento óptimo, estos ensayos deben ser aleatorios."*

La disponibilidad de una oficina de protocolos facilitará los trámites burocráticos necesarios para la aprobación y puesta en marcha de los mismos por los Comités de Ética e Investigación clínica (CEIC) de las diferentes Comunidades Autónomas y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad. Esta aprobación es imprescindible para la inclusión de pacientes y para la participación en los estudios internacionales. El objetivo final es que los niños y adolescentes con cáncer puedan recibir en España los tratamientos recomendados a nivel internacional o nacional y pueden beneficiarse de los avances en el tratamiento del cáncer dentro del marco legal

actual y en las mejores condiciones de seguridad. Permitirá que los niños y adolescentes españoles con cáncer accedan 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.

En definitiva, el tratamiento actual de los niños y adolescentes con cáncer debe mantenerse al mejor nivel europeo y desarrollarse 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.

La participación en ensayos clínicos internacionales y nacionales exige un gran rigor científico, el respeto de la legalidad vigente en España y en Europa y que los datos se recojan y manejen adecuadamente. Los recursos solicitados en esta propuesta ayudarían a desarrollar la infraestructura de investigación necesaria para poner en marcha los nuevos protocolos y para garantizar el buen funcionamiento y coordinación de los estudios vigentes. También este proyecto tiene el objetivo final de mejorar la investigación clínica y traslacional a través de 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.

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.

En nuestro país la realización de ensayos clínicos en humanos se rige según la normativa vigente (RD 223/2004, Orden SCO/256/2007 y Ley de investigación biomédica 14/2007) y de acuerdo con la normativa europea del 2001. Esto es aplicable a cualquier ensayo clínico o estudio que incluya medicamentos en investigación en personas, incluidos niños (entre 0 y 18 años). En diciembre del año 2000, el Parlamento Europeo votó una resolución señalando la necesidad urgente de disponer de mejores medicamentos para la infancia en Europa y pidiendo a la Comisión que preparase una nueva legislación. Esto se debe a que entre el 50 y el 70% de los medicamentos usados en pediatría no

han sido estudiados adecuadamente en la población pediátrica (dosificación, farmacología, toxicidad, formulaciones adecuadas a la edad pediátrica). Seis años más tarde, esta legislación europea ha entrado en vigor a partir del 26 de enero del 2007. Esto implica que se debe aplicar en su forma actual en todos los estados miembros de la UE a partir del mismo día de su publicación, sin necesidad de implementar leyes nacionales, a diferencia de la Directiva Europea del 2001 sobre ensayos clínicos.

En Onco-hematología Pediátrica, los ensayos clínicos aleatorizados fase III han sido la piedra angular sobre la que se ha basado el incremento importante de la supervivencia en los últimos 40 años; dichos estudios han sido desarrollados en instituciones de investigación públicas o privadas (hospitales, universidades, etc...), sin finalidad comercial. Hoy sabemos que aproximadamente el 70% de los niños con cáncer se curan usando fármacos ya testados, con una eficacia probada y adecuado conocimiento de sus efectos secundarios. Como el número total de casos para un cáncer pediátrico en un país europeo puede ser menor a 100 por año, se requiere una colaboración multinacional y un alto nivel de aceptación de los pacientes para completar un ensayo con éxito.

Esto ha sido posible en las últimas décadas gracias a la larga práctica de colaboración entre los oncólogos pediátricos mediante grupos o redes nacionales y los grupos de trabajo específicos nacionales y multinacionales, que diseñan e implementan estos estudios no comerciales, que han permitido alcanzar estas altas tasas de curación. Alrededor del 70% de los niños diagnosticados de un cáncer en un país europeo entran en un ensayo fase III nacional o internacional. La aplicación de la nueva directiva europea en este campo supone un desafío importante, en el que está en juego el desarrollo de las nuevas estrategias terapéuticas para la curación de nuestros pacientes.

Hay dos motivos de preocupación en la actualidad:

1/ El desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a dianas terapéuticas: en el momento actual las compañías farmacéuticas tienen la obligación de someter un proyecto de investigación pediátrica (PIP) a la European Medicines Agency (EMA) en todo nuevo fármaco, en una fase muy inicial de su desarrollo. Esto implica que el número de ensayos clínicos en fase I y II en pediatría y sobre todo, en oncología pediátrica, va a aumentar de forma marcada. Por tanto, se va a requerir de expertos pediátricos en el desarrollo, gestión y control de los mismos.

2/ Los fármacos "antiguos", también llamados, "fuera de indicación", que se emplean generalmente en los fase III en oncología pediátrica también van a tener que someterse a la nueva normativa, desde su publicación en enero de 2007. Esto implica que todo estudio o protocolo de tratamiento pediátrico que los incluya debe generarse, diseñarse y realizarse cumpliendo todos los requisitos actuales. De nuevo, se va a requerir de expertos pediátricos en el desarrollo, gestión y control de los mismos.

Así, sabemos que hay una voluntad importante por parte de la UE, EMA y otras instituciones para respaldar ensayos pediátricos, bien diseñados, de acuerdo con la normativa vigente y las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), Declaración de Helsinki (DH) y los Estándares Europeos de Atención al Niño con Cáncer (Documento de consenso SIOPE, mencionado anteriormente).

En nuestro país, no existe ninguna institución pública ni privada que esté en estos momentos preparada para ofrecer los servicios que los oncólogos pediátricos requieren para adaptarse a la nueva y obligatoria normativa. Una institución de este tipo tiene que ofrecer la posibilidad de :

a/ tener modelos de protocolos pediátricos de todos los tipos de estudios (fase I, II , III y IV) acordes a las normas de la BPC.

b/modelos de contratos entre promotores internacionales y nacionales. Estos promotores pueden ser tanto compañías farmacéuticas, como diferentes instituciones.

c/modelos de contratos entre promotores locales y nacionales.

d/monitorización adecuada a la edad pediátrica en toda su extensión y la posibilidad de prolongar el tiempo necesario para estudiar efectos secundarios a largo plazo.

e/estudios farmacológicos (farmacovigilancia, farmacocinética y farmacogenómica).

f/desarrollo de los aspectos éticos: consentimientos informados y hojas de información al paciente, protección de la confidencialidad, etc.

g/modelos para la elaboración de informes exigidos tanto por los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) como por la Agencia Española del Medicamento (AEM) y organismos de control supranacionales.

### **3. PROPUESTA DE LA SEHOP**

Por todo lo anteriormente expuesto proponemos un **PROYECTO DE ARMONIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER INFANTIL y las HEMOPATÍAS a nivel nacional** que ayude al desarrollo adecuado de los ensayos clínicos académicos (protocolos de tratamiento), cuyo objetivo final sea el aumento de las tasas de curación de niños con cáncer, de acuerdo siempre con la Buena Práctica Clínica.

Consideramos que este proyecto debe estar ligado a la SEHOP y no a una institución específica, porque nuestra Sociedad funciona como un modelo en red en el que existen diferentes grupos de trabajo dirigidos a cada una de las enfermedades onco-hematológicas pediátricas, que aglutina a especialistas diversos y distintos centros. Es una forma de que todos utilicen los mismos recursos de una manera eficiente y eficaz, en lugar de multiplicarlos para cada uno de los grupos de trabajo.

En la Tabla 1 (final del documento) se exponen los protocolos de tratamiento utilizados en la actualidad y algunos a punto de iniciarse durante este año; debemos tener en cuenta que este tipo de estudios están en continua renovación y que cuando se alcanzan los objetivos planteados se diseñan nuevos estudios para mejorar los resultados anteriores.

### **4. PRESUPUESTO**

Desde el punto de vista económico se precisa una financiación que soporte los siguientes objetivos:

1- Tareas de apoyo a los coordinadores de los diferentes estudios (Tabla 2) ya en marcha e inicio de los nuevos. Los coordinadores mantendrán su participación voluntaria y altruista con un coste salarial nulo (0 €), como en la situación actual. Se plantea la contratación de un Coordinador de Investigación Clínica, con titulación superior o media y que realice las labores administrativas necesarias para el funcionamiento de los protocolos. El coste estimado de su remuneración salarial a tiempo parcial o completo, si fuera necesario, es entre 20-25.000 €/año).

2- Las funciones a desarrollar por dicho técnico se basarán en :

- a. La presentación, en tiempo y forma, a los distintos comités de ética y agencias regulatorias tanto los nuevos estudios clínicos a iniciar



como las modificaciones relevantes y/o notificaciones de los estudios clínicos ya iniciados.

- b. Así mismo, realizará la gestión adecuada de los datos que, de acuerdo con las normas de confidencialidad vigentes, se incorporen a las bases de datos conocidas nacionales y europeas.
- c. Comunicación con los diferentes coordinadores de Grupo y hospitales colaboradores.
- d. Manejo de "queries".
- e. Colaboración en la elaboración de informes anuales.

3- Tareas a desarrollar para la apertura de un estudio nuevo: se presupuestará cada estudio en función de las tareas requeridas en cada fase de su desarrollo; no se puede aportar un presupuesto anticipado porque depende del número de centros que se abran, número de pacientes y complejidad de controles de calidad.

Fases del desarrollo de un protocolo nuevo:

A/Puesta en marcha e inicio del estudio:

- 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

B/Mantenimiento anual (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

C/Preparación enmiendas:

- 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.

D/Finalización del estudio:

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

Tabla 1: Enfermedades Onco-hematológicas pediátricas y protocolos de tratamiento

GRUPO/PATOLOGÍA	PROTOCOLO	ÁMBITO	FECHA INICIO
<b>Neuroblastoma</b>	LINES	Int-fase III	2010
	HR/NBL1	Int-fase III	2001
	LTCI-Siopen	Int-fase I/II	2012
<b>Rabdomiosarcoma</b>	EpSSG	Int-fase III	2006
<b>Otros Sarcomas de partes blandas</b>	EpSSG-bis	Int-recom	2006
<b>Rabdomiosarcomas Metastásicos</b>	Bernie	Pro.comer	2011
<b>Tumor de Wilms</b>	SIOP 2001	Internacional	2001
<b>Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)</b>		Internacional	2013
<b>Hepatoblastoma y Hepatocarcinoma</b>	SIOPEL-6	Internacional	2007
	SIOPEL-4	Internacional	2004
	SIOPEL-5	Internacional	2005
<b>Leucemia Mieloide Aguda</b>		Nacional	
<b>Sarcoma Ewing</b>	Ewing 2001	Nacional	2001
<b>Osteosarcoma</b>	2010	Nacional	2010
<b>Osteosarcoma Metastásico</b>		Nacional	2012
<b>Linfoma Hodgkin</b>	Euronet	Int-fase III	2006
<b>Linfoma No Hodgkin</b>	EUROLB2	Int-fase III	
<b>Linfoma No Hodgkin</b>	Ritux	Int-fase III	2012
<b>Gliomas de Bajo Grado</b>	LGG 2004	Int-fase III	2004
<b>Meduloblastoma</b>	PNET V y VI	Int-fase III	2013
<b>T. Celulas Germinales SNC</b>	Germ Cell	Int-fase III	2012
<b>T.Rabdoide</b>	Eurorhab	Registro	2010
<b>Ependimoma</b>		Int-fase III	2013
<b>Glioma Alto Grado</b>	Herby	Pro.comercial	2010
<b>Histiocitosis</b>	LCH-IV	Int-fase III	2013

Tabla 2 Coordinadores Nacionales de los Protocolos y Grupos de Trabajo de la SEHOP

<b>PROTOCOLO/GRUPO DE TRABAJO</b>	<b>COORDINADOR</b>	<b>CENTRO</b>
<b>Adolescentes</b>	Dr. Álvaro Lassaletta	H.Niño Jesús (Madrid)
<b>Tumores Cerebrales</b>	Dra. Aurora Navajas	H. Cruces (Bilbao)
<b>Leucemias</b>	Dra. Isabel Badell	H. Sant Pau (Barcelona)
<b>Linfomas</b>	Dr. Rafael Fdez. Delgado	H. Clínico (Valencia)
<b>Enfermedad Hodgkin</b>	Dra. Ana Fdez. Teijeiro	H. V. Macarena (Sevilla)
<b>Neuroblastoma</b>	Dra. Castel y Dra. Cañete	H. La Fe (Valencia)
<b>Tumor de Wilms</b>	Dr. Tomás Acha	H. Carlos Haya (Málaga)
<b>Sarcoma de Ewing</b>	Dra. P. García-Miguel	H. La Paz (Madrid)
<b>Osteosarcoma</b>	Dr. Luis Gros	H. Vall d'Hebron (Barcelona)
<b>Retinoblastoma</b>	Dr. C. Sábado	H. Vall d'Hebron (Barcelona)
<b>Histiocitosis</b>	Dra. I. Astigarraga	H. Cruces (Bilbao)
<b>Rabdomioma</b>	Dra. Soledad Gallego	H. Vall d'Hebron (Barcelona)
<b>Efectos Secundarios</b>	Dra. Cati Márquez	H. V. Rocío (Sevilla)
<b>Tumores Raros</b>	Dr. R. López Almaraz	H.U. La Laguna (Tenerife)
<b>Cuidados Paliativos</b>	Dr. Eduardo Quiroga	H. V. Rocío (Sevilla)
<b>Anemia Falciforme</b>	Dra. Elena Cela	H. G. Marañón (Madrid)
<b>Fallo Medular</b>	Dra. Cristina Díaz	H. Vall d'Hebron (Barcelona)
<b>Trasplante Médula Ósea</b>	Dra. I. Badell	H. Sant Pau (Barcelona)
<b>Púrpura T. Inmune</b>	Dr. E. Monteagudo	H. La Fe (Valencia)

