



**Sociedad Española
de Hematología y Oncología Pediátricas**



**PROYECTO ECLIM-SEHOP
2018**

Creación de la plataforma ECLIM-SEHOP
para la implementación y desarrollo
de ensayos clínicos internacionales multicéntricos
en cáncer infantil en España

IDENTIFICACIÓN

La Fundación de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas es una institución sin ánimo de lucro que tiene por objeto desarrollar y potenciar la investigación clínica de esta especialidad médica, así como dar apoyo social a los niños afectados por el cáncer y a sus familias. Está inscrita en el Registro de Fundaciones del Ministerio de Educación y Ciencia siendo el número de registro asignado el 432.

Dirección:
C/ Universidad, 4-4-4
46003 Valencia
España

CIF: G61823860

Presidente: Dra. Ana Fernández-Teijeiro Álvarez, N.I.F: 13909760-G

Fecha de constitución: 15/12/98

Fecha de registro: 01/03/99

Contacto (a efectos de notificación o consultas): anatejeiro@hotmail.com

Contacto FSEHOP: fsehop@gmail.com

OBJETO SOCIAL

El propósito de constituir la Fundación SEHOP es dar a conocer la situación del cáncer pediátrico y colaborar con las estructuras sanitarias, educativas, sociales y laborales complementando sus actividades en aras de **incrementar la calidad asistencial y establecer todos aquellos mecanismos que a través del desarrollo de los mismos beneficien a todos aquellos niños que se hallen afectos de cáncer o sean supervivientes** mediante la potenciación de los aspectos terapéuticos, sociales, escolares y culturales, laborales, de prevención y de soporte psicosocial. Atender las necesidades psicosociales que presentan los niños y sus familias mediante los estudios e investigaciones necesarias para conseguir tales resultados. A la vez que procurar la plena integración escolar del niño durante su tratamiento y con posterioridad al mismo, a la vez que procurar la plena integración laboral a los supervivientes del cáncer.

El fundamento de la Fundación SEHOP se halla en la experiencia de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, que reúne 244 oncólogos y hematólogos pediatras, cirujanos pediátricos y radioterapeutas españoles comprometidos en el estudio y el tratamiento del cáncer infantil.

Los logros alcanzados en el tratamiento del cáncer infantil son fruto del desarrollo alcanzado por todos los equipos sanitarios integrados en la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, y de la cooperación entre las diversas Unidades Oncológicas Pediátricas tanto nacionales como internacionales. La investigación científica es fundamental para la consecución de los avances en el tratamiento del cáncer. Pero actualmente ya no basta con curar la enfermedad, sino que hay que intentar disminuir los efectos secundarios que en ocasiones puede comportar el

tratamiento del cáncer infantil y velar por la calidad asistencial y la calidad de vida de los supervivientes y sus familias.

FINES DE LA FUNDACIÓN

1. Desarrollar y potenciar la investigación científica, clínica y básica, con la consiguiente mejora de la calidad asistencial.
 - a. Dar apoyo a los equipos sanitarios en sus actividades médicas y de investigación, contribuyendo al apoyo de los diversos grupos que elaboran los protocolos terapéuticos.
 - b. Mantener y potenciar una Oficina Nacional que permita el control y seguimiento de los diversos protocolos de tratamiento.
2. Desarrollo del Registro Español de Tumores Infantiles, que es el único banco de datos de cáncer con cobertura nacional y que permite conocer los datos epidemiológicos del cáncer infantil.
3. Contribuir al apoyo del niño afectado de cáncer y a su familia mediante el desarrollo de programas específicos. Se trata, en definitiva, de incrementar la calidad de vida del enfermo y de sus allegados, y de garantizar la de los niños supervivientes de cáncer.
 - a. Integración escolar del niño
 - b. Integración laboral de los supervivientes.
4. Sensibilizar a la población en general sobre todas las cuestiones relacionadas con la prevención del cáncer desde la infancia.

ACTIVIDADES Y PROYECTOS DE LA FUNDACIÓN

La Fundación SEHOP desarrolla las siguientes actividades:

- Apoyo a la investigación científica clínica, con la consiguiente mejora de la calidad asistencial. Se basa principalmente en la creación de grupos de trabajo de los diferentes tumores pediátricos. Cada grupo de trabajo desarrolla un ensayo clínico, protocolo o guía de tratamiento nacional o internacional para cada tipo de tumor. En la mayoría de los casos el coordinador del grupo de trabajo actúa a su vez como enlace con otros grupos internacionales para conseguir la implantación y desarrollo de un determinado ensayo clínico con objeto de que el mayor número posible de niños y adolescentes españoles se beneficien de los protocolos terapéuticos más avanzados.
- Apoyo a los equipos sanitarios en su actividad asistencial y de investigación: contacto con coordinadores de los grupos de trabajo, teleconferencias, circuitos de revisión centralizada patológica y de imagen...
- Becas anuales para el desarrollo de un proyecto de investigación en cáncer pediátrico y para subvencionar estancias formativas a onco-hematólogos

pediátricos españoles en centros de reconocido prestigio, nacionales o extranjeros.

- Soporte al Registro Español de Tumores Infantiles (RETI). El RETI tiene como misión fundamental la investigación epidemiológica del cáncer en los niños y adolescentes para el mejor conocimiento de esta patología en nuestro país. Con más de 25000 casos registrados desde su creación en 1980, el RETI permite conocer la incidencia y la supervivencia del cáncer en la edad pediátrica en nuestro país, contribuyendo así a mejorar la asistencia a los niños y adolescentes afectos de cáncer en España.
- Soporte al Congreso Nacional de la SEHOP que cada año tiene lugar en una ciudad española distinta que cuente con una unidad clínica de Onco-Hematología Pediátrica

INFORMACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN

En abril de 1993 se fundan y constituyen, como ampliación y consolidación de las 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 la participación 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.

El 15 de diciembre de 1998 se crea la Fundación de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (FSEOP) y con fecha 1 de marzo de 1999 se inscribe en la Secretaría General de Fundaciones Docentes del Ministerio de Educación y Cultura, y se constituye su primer Patronato que queda formado por los siguientes miembros: D. J. Sánchez de Toledo (Presidente), D. J. López Pérez (Vicepresidente), Dña. C. Calvo (Tesorera), D. J.Mª Llauradó (Secretario). Vocales: D. T. Acha, Dña. Mª J. Antuña, Dña. A. Mª Martínez Rubio, Dña. A. Navajas, Dña. A. Verdaguer, D. J. Martínez Mora, D. A. Muñoz Villa y D. J.L. Bezanilla.

En los estatutos de esta Fundación figuran como objetivos primordiales el desarrollo de la investigación clínica y básica en Oncología Pediátrica, apoyo para el desarrollo de protocolos terapéuticos, soporte social al niño con cáncer y su familia, incremento de la calidad asistencial y de vida de estos niños, cuidar de la integración escolar y laboral de los niños y adolescentes que han padecido un cáncer y por último garantizar la calidad de vida de los niños supervivientes.

En el año 2007 se fusionan ambas Sociedades bajo el epígrafe de SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) teniendo en la actualidad 245 miembros (pediatras, hematólogos, cirujanos pediátricos, radioterapeutas) de 46 centros hospitalarios 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 Oncología y Hematología Pediátricas, mediante esquemas terapéuticos reconocidos a nivel nacional e internacional.

El 13 de noviembre de 2008, tras la creación de la SEHOP, se modifican los estatutos de la Fundación que pasa a llamarse Fundación de la Sociedad de Hematología y Oncología Pediátricas, continuando con los mismos objetivos y fines que se han reseñado previamente.

JUNTA DIRECTIVA ACTUAL DE LA SEHOP:

Presidente: Dra. Ana Fernández-Teijeiro Álvarez

Vicepresidente: Dr. Constantino Sábado

Secretaria: Dr. José Luis Dapena

Tesorero: Dr. Lucas Moreno Martín-Retortillo

Vocales:

- Dra. Ana Carboné Bañeres
- Dra. María Rallón
- Dr. Jorge Gómez Sirvent
- Dr. Francisco Lendínez Molinos

ROYECTO PRESENTADO

ECLIM-SEHOP

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

RESUMEN DEL PROYECTO

El cáncer infantil todavía es la primera causa de mortalidad por enfermedad en la edad pediátrica y son precisos nuevos tratamientos para mejorar la supervivencia y disminuir las secuelas a largo plazo. Los nuevos hallazgos de la investigación translacional incluyendo nuevos fármacos y biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos se trasladan a los niños y adolescentes mediante ensayos clínicos colaborativos que se realizan a nivel internacional. Hasta ahora existía una gran limitación organizativa y financiera para que los ensayos realizados en Europa pudieran llevarse a cabo en nuestro país.

La Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica cuenta desde 2016 con una la Plataforma ECLIM-SEHOP para facilitar la puesta en marcha y desarrollo de manera reglada en nuestro país de ensayos clínicos internacionales, cumpliendo con todos los requerimientos éticos y legales, apoyando así a los investigadores y oncólogos/hematólogos pediátricos de nuestro país. Esto permite además incorporar nuevos estándares de tratamiento para niños y adolescentes en todo el territorio nacional, ayudando a la incorporación a la práctica clínica de nuevos fármacos y de estrategias terapéuticas más seguros.

Esta plataforma inició su actividad en 2016 con para progresiva la incorporación a ensayos clínicos internacionales que se han puesto en marcha desde entonces: recaída de leucemia linfoblástica aguda (IntReALL SR e IntReALL HR), leucemia mieloblástica (NOPHO-AML), tumores del sistema nervioso central (PNET5 y SIOP-Ependymoma II), linfoma de Hodgkin (EuroNet-C2), histiocitosis de células de Langerhans (LCH-IV) o neuroblastoma (LINES). Y con la vista puesta en los ensayos que se abrirán en un futuro próximo (tumores renales (UMBRELLA SIOP-RTSG 2016), rabdiomiosarcoma (FaR-RMS). De esta forma la plataforma facilita no sólo el cumplimiento de los objetivos científicos de cada uno de los ensayos clínicos, sino que además contribuye a mejorar los estándares de tratamiento de niños y adolescentes con cáncer en nuestro país, a través de la red de unidades de Onco-Hematología pediátrica de la SEHOP.

UBICACIÓN GEOGRÁFICA

España

PROBLEMÁTICA Y SITUACIÓN ACTUAL

1. Cáncer infantil: Las neoplasias malignas pediátricas constituyen una enfermedad rara, con una incidencia de 15 nuevos casos al año/100.000 niños menores de 14 años y un incremento anual estimado del 1%. El cáncer constituye la segunda causa de muerte en niños y la primera por enfermedad y apenas supone el 2% del cáncer del

adulto. Los tumores malignos más frecuentes en los niños menores de 14 años son: leucemias (30%), tumores del sistema nervioso central (SNC) (20%), linfomas (15%) y tumores de la cresta neural (10%). (Gatta Lancet Oncol 2014, Marcos-Gragera Clin Transl Oncol 2016).

En España hay actualmente unos 1800 casos anuales de cáncer en menores de 18 años y la supervivencia global es del 78% a los 5 años, inferior a la recogida en otros países del mundo occidental (>80% a los 5 años) (Peris Bonet R, Pardo Romaguera E, et al. Cáncer infantil en España Estadísticas 1980-2016. Registro Español de Tumores Infantiles RETI-SEHOP, 2017).

Mientras que los niños con retinoblastoma, linfoma de Hodgkin o nefroblastoma son los que en la actualidad tienen mejor supervivencia, con una probabilidad de curación superior al 90%, el pronóstico de algunos subtipos de tumores del SNC o de los tumores sólidos en estadios avanzados continúa siendo un reto.

2. Papel de los ensayos clínicos en Onco-Hematología pediátrica: El principal factor que ha permitido estos avances tan significativos en un grupo de enfermedades raras ha sido la colaboración internacional dentro de protocolos y ensayos clínicos multicéntricos (Kowalczyk Eur J Cancer 2016, Pritchard-Jones Lancet Oncol 2013). De esta manera, para los niños y adolescentes con cáncer, la participación en ensayos clínicos internacionales se ha convertido en el estándar de tratamiento, algo que mejora y garantiza la calidad del tratamiento recibido, además de aumentar enormemente el valor científico del trabajo de los oncólogos pediátricos en todo el mundo.

3. Papel de la SEHOP en España: En 1979 se crea el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI), un hito en la Oncología pediátrica española, que hasta 2016 ha recogido más de 26.000 pacientes. 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.) que se fusionan en 2008, aglutinando a un total de 250 miembros (pediatras, hematólogos, cirujanos pediátricos y oncólogos radioterápicos en su mayoría) de 40 centros distribuidos por toda la geografía nacional.

4. Los ensayos clínicos internacionales en España: 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."

Con la implementación en 2004 de la Directiva Europea de Ensayos Clínicos, la carga administrativa para realizar ensayos clínicos se incrementó significativamente. El aumento de las responsabilidades que deben asumir los organismos promotores de ensayos clínicos ha supuesto grandes dificultades para que los ensayos clínicos realizados por grandes grupos cooperativos europeos se implementaran en España. En nuestro país no existe una estructura de investigación clínica académica establecida para dar apoyo institucional y financiación a todos estos ensayos clínicos establecida. Por ejemplo, de los más de 20 ensayos clínicos fase 2/3 internacionales que están ahora mismo abiertos o en fase de puesta en marcha para cáncer infantil en nuestro país, solo uno recibe apoyo y financiación por parte de la plataforma SCREN del Instituto de Salud Carlos III.

En los últimos diez años la SEHOP desde viene apoyando económicamente la puesta en marcha de ensayos clínicos internacionales con fondos propios que provienen de la Federación de Padres de Niños con Cáncer, donaciones de particulares y asociaciones de pacientes entre otros. La creación y mantenimiento de una oficina centralizada de protocolos pediátricos es crucial para facilitar la puesta en marcha y desarrollo en nuestro país del mayor número de estudios internacionales y de esta forma poder ofrecer a nuestros pacientes las mejores oportunidades de curación.

La primera iniciativa de la SEHOP, llamada Oficina de Proyectos o proyecto ARCAHI apoyó la puesta en marcha de 16 ensayos clínicos en diversos tumores malignos pediátricos. La participación en ensayos clínicos colaborativos internacionales ha permitido que lleguen a nuestros pacientes los avances más recientes basados en la evidencia científica y de gran relevancia internacional. Resumimos tres ejemplos de estos avances generados recientemente dentro de estos ensayos

- Leucemias. Hasta ahora, España nunca había participado en estudios internacionales para leucemias agudas, tanto linfoblástica como mieloblástica. Gracias al esfuerzo de los investigadores nacionales con el apoyo de la SEHOP, por primera vez, España se va a unir a los ensayos clínicos del grupo NOPHO para leucemia mieloblástica (Tierens Br J Haematol 2016) y del grupo INTREALL para leucemia linfoblástica en recaída (Einsiedel J Clin Oncol 2005).

- Neuroblastoma. La participación en los ensayos clínicos del grupo SIOPEN desde hace años ha permitido ofrecer el acceso a la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales antiGD2 a los niños con neuroblastoma de alto riesgo cuyo pronóstico continúa siendo pobre. Estos ensayos han demostrado un significativo beneficio en su supervivencia. Los anticuerpos monoclonales antiGD2 constituyen un hito en la historia de la Oncología pediátrica puesto que son el primer medicamento diseñado específicamente contra un tumor maligno pediátrico. Además, el trasplante hematopoyético con Busulfan-Melfalan ha demostrado un gran beneficio en la supervivencia de estos pacientes (Ladenstein J Clin Oncol 2010, Ladenstein Lancet Oncology 2017).

- Linfoma de Hodgkin. El ensayo EuroNET-C1 en el que España reclutó más de 100 pacientes, ha servido para evaluar el papel de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para evaluar la respuesta al tratamiento y ha permitido reducir la administración de radioterapia en los niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin (Kluge PLoS One 2016, Koerholz Annals of Oncology 2008, Korholz Haematologica 2007).

5. Necesidad y relevancia de la propuesta actual: En el momento actual, es imprescindible que la SEHOP continúe apoyando el desarrollo de los estudios internacionales ya activos y la puesta en marcha de los que se abrirán en los próximos meses a través de una estructura estable, reglada y profesional como es la plataforma ECLIM-SEHOP en funcionamiento desde 2016.

Con el incremento del número de ensayos clínicos internacionales y la regulación del desarrollo de los mismos, tanto a nivel nacional como internacional desde el año 2004, la participación en estos estudios conlleva un proceso administrativo y legal a nivel internacional, nacional y local que supera en la mayoría de los casos la capacidad y formación de los coordinadores nacionales a cargo de cada estudio y cuya actividad asistencial es prioritaria en sus centros. Una plataforma de apoyo a los ensayos clínicos internacionales permite que España se suba al carro de la investigación clínica internacional en cáncer pediátrico.

El objetivo final es que los niños y adolescentes españoles con cáncer puedan recibir los mejores tratamientos de acuerdo con el estado del arte y puedan también beneficiarse de los avances científicos dentro del marco legal actual y en las mejores

condiciones de seguridad, para continuar mejorando las tasas de supervivencia y disminuyendo los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo.

En definitiva, el tratamiento actual de los niños y adolescentes con cáncer debe mantenerse dentro de los mejores estándares europeos y ajustarse a las nuevas directrices de la lucha contra el cáncer infantil, sin que las dificultades burocráticas actuales para la puesta en marcha de los protocolos perjudiquen el derecho de los pacientes españoles a ser tratados de acuerdo con las estrategias más actuales y seguras.

Es necesario asegurar la infraestructura necesaria para garantizar la participación en los estudios internacionales más novedosos y facilitar la implantación de nuevos abordajes en la lucha contra el cáncer infantil que mejoren la supervivencia y disminuyan las secuelas derivadas tanto de la propia enfermedad como del tratamiento del cáncer infantil.

Bibliografía

- Aricò M, Astigarraga et al. Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis of childhood.. Br J Haematol. 2015 Apr;169(2):241-8.
- Brennan B, De Salvo GL et al. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study-EpSSG NRSTS 2005. Eur J Cancer. 2016 Jun;60:69-82.
- Einsiedel HG, von Stackelberg A et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. J Clin Oncol. 2005;23:7942-7950.
- Ferrari A, Trama A et al. RARECAREnet Working Group. Access to clinical trials for adolescents with soft tissue sarcomas: Enrollment in European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group (EpSSG) protocols. Pediatr Blood Cancer. 2016 Nov 24.
- Gatta G, Botta L et al. EUROCORE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCORE-5--a population-based study. Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):35-47.
- Kluge R, Chavdarova L et al. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Lymphoma. PLoS One. 2016 Mar 10;11(3):e0149072.
- Koerholz D, Kluge R, et al. The role of FDG-PET scanning in the treatment of childhood and adolescent Hodgkin's lymphoma Conference Information: 10th International Conference on Malignant Lymphoma, ANNALS OF ONCOLOGY Volume: 19 Pages: 108-108 Supplement: Suppl. 4 Published: JUN 2008
- Kool M, Korshunov A, et al. (2012). "Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas." Acta Neuropathol 123(4):473-84.
- Korholz D, Landman-Parker J et al. Strategy of the Euronet-PHL-C1 protocol for the treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents 7th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, HAEMATOLOGICA- Volume: 92 Pages: 6-6 Supplement: Suppl. 5 Published: NOV 2007
- Kowalczyk JR, Samardakiewicz M et al. European Survey on Standards of Care in paediatric oncology centres. Eur J Cancer. 2016 Jul;61:11-9.
- Ladenstein et al. Busulphan and melphalan versus carboplatin, etoposide and melphalan as high-dose therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): A randomised phase 3 trial. Lancet Oncology 2017

- Ladenstein R, Valteau-Couanet D et al. A. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study. J Clin Oncol. 2010 Jul 20;28(21):3516-24.
- Lannering B, Rutkowski S et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3187-93.
- Marcos-Gragera R, Galceran et al Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. Clin Transl Oncol. 2016 Jul 22
- Peris Bonet R, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Sayas Sánchez N, Valero Poveda S. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2016. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2017 (Edición Preliminar, CD-Rom)
- Pritchard-Jones K, Bergeron C et al Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001. Lancet. 2015 Sep 19;386(9999):1156-64.
- Pritchard-Jones K, Sullivan R. Children with cancer: driving the global agenda. Lancet Oncol. 2013 Mar;14(3):189-91
- Taylor, R. E., C. C. Bailey, et al. (2003). "Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study." J Clin Oncol 21(8): 1581-91
- Tierens A, Bjørklund E et al Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. Br J Haematol 2016 Aug;174(4):600-9
- Vassal G, Fitzgerald E, et al Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: the SIOP-Europe agenda. Pediatr Blood Cancer. 2014 Sep;61(9):1551-7
- Vassal G, Zwaan CM et al New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. Lancet Oncol. 2013 Mar;14(3):e117-24

OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo general:

Incorporación de la SEHOP de los Ensayos Clínicos Fase II y III promovidos desde entidades y grupos colaborativos internacionales

Objetivos específicos:

- Realización de los trámites administrativos y legales (AEMPS, CEIC, seguros, contratos internacionales, consentimientos informados) de acuerdo con la normativa internacional y nacional para la puesta en marcha de un ensayo con la colaboración estrecha del Coordinador nacional del mismo
- Trámite de los contratos con cada centro y con los investigadores locales.
- Seguimiento y monitorización de los estudios que así lo requieran y de acuerdo con las instrucciones de la coordinación del estudio.
- Comunicación de Efectos Adversos Graves a las autoridades nacionales (AEMPS, CEIC) y a los investigadores locales

ACTIVIDADES Y FASES DE DESARROLLO

La plataforma estará formada por:

- Responsable/Director: el presidente de la SEHOP, Dra. Ana Fernández-Teijeiro
- Director Científico: Dr. Lucas Moreno, tesorero de la SEHOP, coordinador del Grupo de Trabajo de Nuevas Terapias y representante de la SEHOP en el consorcio RECLIP (Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos)
- Apoyo de secretaría: Inmaculada Toledano-Secretaría Técnica de SEHOP.
- Apoyo, consultoría y tarea ejecutiva para aspectos reguladores y de gobernanza de ensayos clínicos: Patricio Ledesma de la CRO- SOFPROMED
- Junta Directiva de la SEHOP: se reúne dos veces al año y supervisará los ensayos que se ponen en marcha y los progresos ya iniciados.
- Colaboradores científicos: investigadores principales a nivel nacional de los diversos ensayos clínicos: Miguel García Ariza, Itziar Astigarraga, José M^a Fernández, José L Fuster, Adela Cañete y Soledad Gallego.

Selección de ensayos clínicos para acceder a la plataforma. Los requisitos serán:

- Investigador principal miembro de la SEHOP y trabajando en uno de los centros de la SEHOP.
- Ensayo clínico internacional con un promotor dentro de la Unión Europea.
- Ensayo académico (sin interés comercial), de fase II (avanzado) o fase III, que haya sido evaluado por pares (peer review) mediante un panel internacional y además cuente con la aprobación de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y el Comité Ético de la Investigación con medicamentos (CEIm).
- Participación de más de un centro español.
- Validez e interés científico aprobado por la Junta Directiva.

Realización de tareas. Para cada ensayo clínico, el investigador principal nacional contactará a la plataforma ECLIM-SEHOP con la propuesta de participación nacional en el ensayo clínico incluyendo qué ayuda/tareas precisa de la plataforma y su presupuesto.

Las tareas a realizar habitualmente comprenden:

- Tramitación de enmiendas (modificaciones sustanciales)
- 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 BPC 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 de CRF
- Distribución y seguimiento de 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

En cada ensayo clínico se confirmará si las tareas a realizar se llevarán a cabo por una Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UICICEC) del centro que actúe como promotor nacional del ensayo clínico, o si se delegarán a una CRO (Contract Research Organisation).

RESULTADOS ESPERADOS

- Incorporación a todos los ensayos clínicos y proyectos internacionales
- Mejoría de la supervivencia para cada grupo tumoral en particular
- Mejoría de la supervivencia del cáncer en niños y adolescentes en España

SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN

Debido a la tipología de proyecto está previsto realizar un seguimiento escrupuloso que permitirá identificar el grado de cumplimiento de las diferentes fases del proyecto. Se identifican las siguientes actividades de seguimiento:

- Visitas monitorizadas en el seno de los estudios
- Presentaciones de estudios clínicos
- Encuestas de satisfacción dirigidas a los beneficiarios
- Entrevistas en profundidad a un grupo específico de beneficiarios
- *Focus group* entre médicos, profesionales y representantes de beneficiarios.

INDICADORES

- Número de niños y adolescentes que han recibido el tratamiento adecuado recomendado a nivel internacional y nacional y que se han visto beneficiados de los avances en el tratamiento del cáncer
- Nuevas terapias implementadas que mejoran la supervivencia y disminuyen las toxicidades asociadas con la enfermedad o con el tratamiento del cáncer infantil
- Número y calidad de modelos de protocolos pediátricos de todos los tipos de estudios (fase I, II, III y IV) acordes a las normas de la Buena Práctica Clínica.
- Calidad de la monitorización adecuada a la edad pediátrica en toda su extensión
- Número de procedimientos y formalidades éticas implementadas: consentimientos informados y hojas de información al paciente, protección de la confidencialidad.
- Número de estudios farmacológicos (farmacovigilancia, farmacocinética y farmacogenómica) coordinados una vez establecida la infraestructura de la

oficina de protocolos.

- Supervivencia actuarial y libre de enfermedad a los cinco años

NÚMERO DE VOLUNTARIOS Y MEDIOS MATERIALES NECESARIOS

La oficina de protocolos es posible gracias a la larga experiencia de colaboración de los onco-hematólogos pediátricos españoles dentro de grupos o redes nacionales y en los grupos de trabajo específicos nacionales y multinacionales, que diseñan e implementan estos estudios no comerciales y que han permitido mejorar las tasas de curación en las últimas décadas.

Los ensayos son académicos, por lo que ni los médicos ni el personal que lo lleva a cabo reciben remuneración económica alguna por ello.

La SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) tiene en la actualidad **250 miembros** (principalmente pediatras, hematólogos, cirujanos pediátricos, radioterapeutas) de **40 centros** distribuidos por toda la geografía nacional.

Los recursos materiales necesarios consisten básicamente: tramitación y abono de los seguros, monitorización, elaboración de los archivos en papel, mensajería, plataforma de imágenes, comunicación con AEMPS y Comités éticos de referencia, comunicación fluida con la coordinación de cada ensayo etc.

EXPLICACIÓN PRESUPUESTO

SERVICIOS TÉCNICOS

Los gastos de puesta en marcha incluyen una estimación de 3.750,00 EUR por ensayo lo que incluye: recogida de documentos (900,00 EUR), Solicitud de CEIm y AEMPS (600,00 EUR), Gestión de contratos (2.250,00 EUR).

Los gastos de mantenimiento de un ensayo clínico (ensayo de <50 pacientes por año) incluyen las tareas mencionadas en la sección de Metodología (incluyendo informes anuales, tramitación de enmiendas, seguimiento a centros, ayuda al reclutamiento, farmacovigilancia y monitorización) y son de 4.800,00 EUR por ensayo y año. En el primer año se han presupuestado 8 ensayos y en los años 2 y 3, 10 ensayos abiertos.

VIAJES Y DIETAS

Los viajes presupuestados servirán para cubrir la asistencia de los Investigadores Principales a las reuniones anuales de coordinación de cada uno de los ensayos clínicos dentro de los respectivos grupos europeos.

OTROS

Seguros de ensayos clínicos, precio medio es de 1.600,00 EUR por año. Se han incluido los gastos de seguro para 8 ensayos el año 1, y 10 ensayos los años 2 y 3

Plataforma de transferencia de imágenes para revisión centralizada 1.800,00 EUR por año.

Recogida de muestras congeladas prospectiva y envío a laboratorio centralizado. Un envío nacional (30 Eur) y otro internacional (50 Eur) por centro y por año. 8 ensayos el año 1, 10 ensayos los años 2 y 3. 15 centros por ensayo

se cubrirán los gastos de publicaciones derivadas del protocolo de estudio en los que el IP nacional juegue un papel clave para que tengan acceso abierto y puedan ser leídas y difundidas a la sociedad

PREVISIÓN DE GASTOS

PERSONAL**	€ 0,00
FUNGIBLE	€ 0,00
INSTALACIONES/EQUIPOS	€ 0,00
SERVICIOS TÉCNICOS***	€ 53.400,00
VIAJES*	€ 3.500,00
OTROS	€ 24.200,00
TOTAL	€ 81.100,00

PREVISIÓN DE FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Niños con cáncer	25000€
Fundación Roviralta	4.000€
Fundación Mercedes Armengou Riera (MAR)	8000€
Donaciones particulares (concedidas)	10000€
Industria farmacéutica	5000
Tus km nos dan vida	20000
Asociación Pablo Ugarte	12000
TOTAL	84000€

SOSTENIBILIDAD EN EL FUTURO

Plan de sostenibilidad: el proyecto actual servirá como financiación para la puesta en marcha de la plataforma ECLIM-SEHOP ("headstart funding") dado que no hay otras fuentes de financiación disponibles. Una vez que se ponga en marcha con esta financiación de tres años, la SEHOP buscará medios para consolidar esta plataforma y continuar abriendo y conduciendo ensayos clínicos internacionales en nuestro país: tanto estableciéndose como un Grupo Coordinado Estable Clínico, como buscando financiación pública competitiva. La SEHOP forma parte como sociedad científica de la recién constituida Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (RECLIP) establecida para apoyar la investigación en ensayos clínicos pediátricos. La SEHOP continuará concurriendo a convocatorias públicas regionales, nacionales e internacionales (H2020) para asegurar la sostenibilidad futura de esta plataforma una vez se haya establecido.

Tabla 1: Ensayos clínicos abiertos a través de la Plataforam ECLIM-SEHOP

Clinical trial and PI
1.- EuroNet-PHL-C2: Clinical Trial on First-Line Treatment of Childhood and Adolescent Hodgkin`s Lymphoma
2.- NOPHO-DBH AML 2012: Research study for treatment of children and adolescents with acute myeloid leukaemia 0-18 years
3.- IntReALL HR 2010: International study for treatment of high risk childhood relapsed ALL 2010. A randomized Phase II Study conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group
4.- IntReALL SR 2010: International study for treatment of standard risk childhood relapsed ALL 2010. A randomized Phase III Study conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group
5.- SIOP EPENDYMOMA II: An international clinical program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with ependymoma
6.- Estudio prospectivo de tratamiento de los tumores renales de la infancia: UMBRELLA PROTOCOL SIOP-RTSG 2016
7.- ALL SCTped 2012 FORUM : Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia
8.- FAR-RMS: international study for rhabdomyosarcoma
10.- Ensayo clínico prospectivo para el tratamiento del neuroblastoma de riesgo bajo y europeo: LINES
11.-International Collaborative Treatment Protocol for Langerhans Cell Histiocytosis: LCH-IV
12.- Ensayo clínico internacional para el tratamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma de riesgo estándar: PNET5
13.- Opsoclonus-myoclonus syndrome international protocol
14.- EpSSG A protocol for non-metastatic rhabdomyosarcoma
15.- VINILO: Phase I-II study of vinblastine in combination with nilotinib In children, adolescents and young adults with refractory or recurrent low-grade glioma
17. UMBRELLA trial for renal tumors
18. Non-Hodgking Lymphoma trials

ALL SCTped 2012 FORUM : Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia

CCAA	Centro
Andalucía	Hospital Universitario Carlos Haya-Málaga
Asturias	Hospital General de Asturias
Cataluña	Hospital Santa Creu I Sant Pau-Barcelona
Cataluña	Hospital Vall d'Hebron-Barcelona
Murcia	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca-Murcia

Tabla 2: Registros clínicos abiertos a través de la Plataforam ECLIM-SEHOP

1. Leukemia and non-lymphoblastic lymphoma national registries
2.- An international registry for chronic myeloid leukaemia

Tabla 3. Otras guías clínicas, ensayos clínicos y registros de la SEHOP

1. Protocolo SEHOP-PETHEMA LLA 2013
2. Osteosarcoma localizado-GEIS
3. EuroEWING
4. Recaída sarcoma Ewing
5. RETI-SEHOP

Tabla 4: Ensayos clínicos de la Plataforma ECLIM-SEHOP y centros

RECAÍDA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA:

IntReALL HR 2010: International study for treatment of high risk childhood relapsed ALL 2010. A randomized Phase II Study conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group

IntReALL SR 2010: International study for treatment of standard risk childhood relapsed ALL 2010. A randomized Phase III Study conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group

LINFOMA DE HODGKING:

EuroNet-PHL-C2: Clinical Trial on First-Line Treatment of Childhood and Adolescent Hodgkin`s Lymphoma

ANDALUCIA	H.V. ROCIO-Sevilla
ANDALUCIA	H.M.I MÁLAGA-Málaga
ANDALUCIA	H. VIRGEN NIEVES-Granada
ANDALUCIA	H.TORRECARDENAS-Almería
ARAGÓN	H.MIGUEL SERVET-Zaragoza
ASTURIAS	HUCA ASTURIAS-Oviedo
CANARIAS	H MI LAS PALMAS- Las Palmas
CATALUÑA	H.V. HEBRON-Barcelona
CATALUÑA	H.SJDIOS-BARCELONA
EXTREMADURA	H. MATERNO-INFANTIL BADAJOZ
GALICIA	H. CLÍNICO SANTIAGO-Santiago
ISLAS	
BALEARES	H. SON ESPASES-Palma
MADRID	H.U "LA PAZ"-Madrid
MADRID	H. NIÑO JESUS-Madrid
MADRID	H. 12 DE OCTUBRE-Madrid
MADRID	H.G.MARAÑON-Madrid
MURCIA	H. V.ARRIXACA-Murcia
NAVARRA	H. VIRGEN CAMINO-Pamplona
PAIS VASCO	H. DE CRUCES-Bilbao
VALENCIA	H. LA FE-Valencia

LEUCEMIA MIEOLIDE AGUDA:

NOPHO-DBH AML 2012: Research study for treatment of children and adolescents with acute myeloid leukaemia 0-18 years

NDALUCIA	H.V. ROCIO-Sevilla
ANDALUCIA	H.M.I MÁLAGA-Málaga
ARAGÓN	H.MIGUEL SERVET-Zaragoza
CANARIAS	H MI LAS PALMAS- Las Palmas
CATALUÑA	H.V. HEBRON-Barcelona
CATALUÑA	H.SJDIOS-BARCELONA
CATALUÑA	H. SCREU Y SPABLO-Barcelona
GALICIA	H. CLÍNICO SANTIAGO-Santiago
ISLAS	
BALEARES	H. SON ESPASES-Palma
MADRID	H.U "LA PAZ"-Madrid
MADRID	H. NIÑO JESUS-Madrid
MADRID	H.G.MARAÑON-Madrid
MURCIA	H. V.ARRIXACA-Murcia
PAIS VASCO	H. DE CRUCES-Bilbao
VALENCIA	H. LA FE-Valencia
VALENCIA	H. ALICANTE-Alicante
VALENCIA	H. CLÍNICO VALENCIA-Valencia

RECAÍDA ASTROCITOMA DE BAJO GRADO

VINILO: Phase I-II study of vinblastine in combination with nilotinib In children, adolescents and young adults with refractory or recurrent low-grade glioma

CATALUÑA	H.V. HEBRON-Barcelona
CATALUÑA	H.SJDIOS-BARCELONA
MADRID	H. NIÑO JESUS-Madrid
VALENCIA	H. LA FE-Valencia

NEUROBLASTOMA

Ensayo clínico prospectivo para el tratamiento del neuroblastoma de riesgo bajo y europeo:
LINES

CCAA	Hospital
Valencia	HOSPITAL UNIVERSITARIO I POLITECNIC LA FE
Madrid	HOSPITAL INFANTIL LA PAZ
País Vasco	HOSPITAL DE CRUCES
Andalucía	HOSPITAL TORRECARDENAS
Extremadura	COMPLEJO HOSPITALARIO DE BADAJOZ
Cataluña	HOSPITAL SANTA CREU I SANT PAU
Cataluña	HOSPITAL MATERNO INFANTIL VALL D'HEBRON
Cataluña	HOSPITAL DE SABABELL
Andalucía	HOSPITAL REINA SOFIA
Andalucía	HOSPITAL MATERNO INFANTIL VIRGEN DE LAS NIEVES
Andalucía	Hospital Materno Infantil-Jaén
Andalucía	HOSPITAL NIÑO JESUS
Castilla-La Mancha	HOSPITAL GENERAL DE ALBACETE
Madrid	HOSPITAL 12 DE OCTUBRE
Madrid	HOSPITAL MONTEPRINCIPE
Andalucía	HOSPITAL MATERNO INFANTIL CARLOS HAYA
Murcia	HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA
Asturias	HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS
Navarra	HOSPITAL VIRGEN DEL CAMINO
País Vasco	HOSPITAL DE DONOSTIA NUESTRA SEÑORA DE ARANZAZU
Galicia	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTIAGO
Andalucía	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA
Andalucía	HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO
Castilla-León	HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD
Canarias	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS
Valencia	HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
Valencia	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

EPENDIMOMA:

SIOP EPENDYMOMA II: An international clinical program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with ependymoma

CCAA	Hospital
ANDALUCIA	H.V. ROCIO-Sevilla
ANDALUCIA	H.M.I MÁLAGA-Málaga
ARAGÓN	H.MIGUEL SERVET-Zaragoza
ASTURIAS	HUCA ASTURIAS-Oviedo
CANARIAS	H.U. CANARIAS-La Laguna (Tenerife)
CATALUÑA	H.V. HEBRON-Barcelona
CATALUÑA	H.SJDIOS-BARCELONA
GALICIA	H. CLÍNICO SANTIAGO-Santiago
ISLAS BALEARES	H. SON ESPASES-Palma
MADRID	H.U "LA PAZ"-Madrid
MADRID	H. NIÑO JESUS-Madrid
MADRID	H. 12 DE OCTUBRE-Madrid
MADRID	H.G.MARAÑON-Madrid
MURCIA	H. V.ARRIXACA-Murcia
NAVARRA	H. VIRGEN CAMINO-Pamplona
PAIS VASCO	H. DE CRUCES-Bilbao
VALENCIA	H. LA FE-Valencia
VALENCIA	H. ALICANTE-Alicante

TUMOR DE WILMS:

**Estudio prospectivo de tratamiento de los tumores renales de la infancia: UMBRELLA
PROTOCOL SIOP-RTSG 2016**

1	Hospital Universitario Cruces
2	Hospital Universitario Montepíncipe
3	Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
4	Hospital Universitari Son Espases
5	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
6	Complejo Hospitalario de Navarra B
7	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
8	Hospital Universitario La Paz
9	Hospital General Universitario de Albacete
10	Hospital Universitari Vall d'Hebron
11	Consorti Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell
12	Hospital Universitari i Politècnic La Fe
13	Hospital Regional Universitario
14	Hospital Universitario Miguel Servet
15	Hospital Universitario Reina Sofía
16	Hospital Universitario Virgen del Rocío
17	Hospital Universitario 12 de Octubre
18	Hospital General Universitario Alicante
19	Hospital Clínico Universitario de Santiago
20	Hospital Infanta Cristina

RABDOMIOSARCOMA

FAR-RMS: international study for rhabdomyosarcoma

En fase de apertura

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

International Collaborative Treatment Protocol for Langerhans Cell Histiocytosis: LCH-IV

CCAA	HOSPITALES
CATALUÑA	H.V. HEBRON-Barcelona
CATALUÑA	H.SJDIOS-BARCELONA
MADRID	H.U "LA PAZ"-Madrid
MADRID	H. NIÑO JESUS-Madrid
ANDALUCIA	H.V. ROCIO-Sevilla
VALENCIA	H. LA FE-Valencia
PAIS VASCO	H. DE CRUCES-Bilbao
ANDALUCIA	H.M.I MÁLAGA-Málaga
ARAGÓN	H.MIGUEL SERVET-Zaragoza
ISLAS BALEARES	H. SON ESPASES-Palma
MURCIA	H. V.ARRIXACA-Murcia
GALICIA	H. CLÍNICO SANTIAGO-Santiago
MADRID	H. 12 DE OCTUBRE-Madrid
MADRID	H.G.MARAÑON-Madrid
VALENCIA	H. ALICANTE-Alicante
ASTURIAS	HUCA ASTURIAS-Oviedo
NAVARRA	H. VIRGEN CAMINO-Pamplona
ANDALUCIA	H. VIRGEN NIEVES-Granada
PAIS VASCO	H.DONOSTIA-San Sebastián
ANDALUCIA	H.REINA SOFIA-Córdoba
MADRID	H. MONTEPRINCIPE-Madrid
ANDALUCIA	H.TORRECARDENAS-Almería
VALENCIA	H. CLÍNICO VALENCIA-Valencia
CASTILLA-LEÓN	HU VALLADOLID
CATALUÑA	H. SCREU Y SPABLO-Barcelona
CASTILLA-LAMANCHA	H.U.ALBACETE-Albacete
ANDALUCIA	H. INFANTIL DE JAEN-Jaen
GALICIA	C.H.U VIGO-Vigo
EXTREMADURA	H. MATERNO-INFANTIL BADAJOZ
CASTILLA-LAMANCHA	H.VSALUD-TOLEDO

Tabla 5: Otras guías clínicas, ensayos clínicos y centros

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
PROTOCOLO SEHOP-PETHEMA 2013**

CCAA	HOSPITALES
CATALUÑA	H.V. HEBRON-Barcelona
CATALUÑA	H.SJDIOS-BARCELONA
MADRID	H.U "LA PAZ"-Madrid
MADRID	H. NIÑO JESUS-Madrid
ANDALUCIA	H.V. ROCIO-Sevilla
VALENCIA	H. LA FE-Valencia
PAIS VASCO	H. DE CRUCES-Bilbao
ANDALUCIA	H.M.I MÁLAGA-Málaga
ARAGÓN	H.MIGUEL SERVET-Zaragoza
ISLAS	
BALEARES	H. SON ESPASES-Palma
MURCIA	H. V.ARRIXACA-Murcia
GALICIA	H. CLÍNICO SANTIAGO-Santiago

MADRID	H. 12 DE OCTUBRE-Madrid
MADRID	H.G.MARAÑON-Madrid
VALENCIA	H. ALICANTE-Alicante
ASTURIAS	HUCA ASTURIAS-Oviedo
	H.U. CANARIAS-La Laguna
CANARIAS	(Tenerife)
NAVARRA	H. VIRGEN CAMINO-Pamplona
ANDALUCIA	H. VIRGEN NIEVES-Granada

PAIS VASCO	H.DONOSTIA-San Sebastián
------------	--------------------------

ANDALUCIA	H.REINA SOFIA-Córdoba
MADRID	H. MONTEPRINCIPE-Madrid
ANDALUCIA	H.TORRECARDENAS-Almería
ANDALUCIA	HUV MACARENA-Sevilla
CATALUÑA	S.C.PARC TAULI-Sabadell
VALENCIA	H. CLÍNICO VALENCIA-Valencia
CANARIAS	H MI LAS PALMAS- Las Palmas
CATALUÑA	H. SCREU Y SPABLO-Barcelona

CASTILLA-LAMANCHA	H.U.ALBACETE-Albacete
ANDALUCIA	H. INFANTIL DE JAEN-Jaen
GALICIA	C.H.U VIGO-Vigo
EXTREMADURA	H. MATERNO-INFANTIL BADAJOZ
CASTILLA-LAMANCHA	H.VSALUD-TOLEDO

CASTILLA-LEÓN	HU VALLADOLID
---------------	---------------

Tabla 6: UNIDADES DE REFERENCIA RECONOCIDAS POR EL MINISTERIO

Fuente:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm>*6. Tumores intraoculares en la infancia (Retinoblastoma)*

<i>CSUR designados</i>	<i>Comunidad autónoma</i>	<i>Fecha Resolución</i>	<i>Tipo designación</i>
Hospital U. Vall D'Hebrón	Cataluña	26-12-2008	Niños
Hospital de Sant Joan de Déu	Cataluña	26-12-2008	Niños
Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena	Andalucía	26-12-2008	Niños
Hospital U. La Paz	Madrid	26-12-2008	Niños

31. Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico infantil

<i>CSUR designados</i>	<i>Comunidad autónoma</i>	<i>Fecha Resolución</i>	<i>Tipo designación</i>
Hospital U. y Politécnico La Fe	Comunidad Valenciana	18-02-2010	Niños
Hospital Infantil U. Niño Jesús	Madrid	18-02-2010	Niños
Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío	Andalucía	18-02-2010	Niños
Hospital U. Vall D'Hebrón	Cataluña	18-02-2010	Niños
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Cataluña	18-02-2010	Niños
Hospital U. Marqués de Valdecilla	Cantabria	18-02-2010	Niños
Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía	Andalucía	18-02-2010	Niños
Complejo Hospitalario Regional de Málaga	Andalucía	18-02-2010	Niños
Hospital U. La Paz	Madrid	21-12-2012	Niños

56. Neuroblastoma

<i>CSUR designados</i>	<i>Comunidad autónoma</i>	<i>Fecha Resolución</i>	<i>Tipo designación</i>
Hospital U. Vall D'Hebrón	Cataluña	01-09-2015	Niños
Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío	Andalucía	01-09-2015	Niños
Hospital U. y Politécnico La Fe	C. Valenciana	29-05-2018	Niños

57. Sarcomas en la infancia

<i>CSUR designados</i>	<i>Comunidad autónoma</i>	<i>Fecha Resolución</i>	<i>Tipo designación</i>
Hospital U. Vall D'Hebrón	Cataluña	30-04-2016	Niños
Hospital U. y Politécnico La Fe	C. Valenciana	30-04-2016	Niños
Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío	Andalucía	30-04-2016	Niños
Hospital U. La Paz	Madrid	25-07-2017	Niños

ENSAYOS CLÍNICOS FASE 1/2 DE NUEVOS FÁRMACOS EN CENTROS SEHOP

Diciembre 2018

TUMORES SÓLIDOS FASE 1/2 GENÉRICOS

ENSAYO FÁRMACO EUDRACT	FASE	GRUPO DE PACIENTES	RANGO DE EDAD	PROMOTOR CENTROS/IP
REGORAFENI B Inhibidor multitirosin kinasa + Vincristina e Irinotecan 2013-003579-36	1	Los siguientes tumores sólidos en recaída/refractarios: Rabdomiosarcoma Sarcoma de Ewing Hepatoblastoma Neuroblastoma Tumor de Wilms	6m-18 años	Bayer La Fe, Adela Cañete Niño Jesús, Paco Bautista Vall d'Hebron, Soledad Gallego La Paz, Pedro Rubio Aparicio
T-VEC Virus oncolítico 2015-003645-25	1	Tumores sólidos extracraneales accesibles a la inyección directa en recaída/refractario (no viscerales ni SNC)	2- 21 años	Amgen La Fe, Adela Cañete Vall d'Hebron, Luis Gros Niño Jesús, Lucas Moreno Sant Joan de Deu, Jaume Mora
ERIBULINA Eribulina (inhibidor de los microtubulos) en combinación con Irinotecan 2016-003352-67	1/2	Fase I: Tumores sólidos extracraneales Fase II: Rabdomiosarcomas, Sarcomas de partes blandas no rabdos, Sarcomas de Ewing	12m-18 años	Eissai La Fe, Adela Cañete Vall d'Hebron, Soledad Gallego Niño Jesús, Paco Bautista H La Paz, Ana Sastre H Virgen del Rocio, Cati Márquez
DABRAFENIB Inhibidor de BRAF 2012-001499-12	1/2	Mutación BRAF: abierto en glioma de alto grado, melanoma/ tiroides en recaída/refractario. *Glioma de bajo grado e histiocitosis cerrado.	1-18 años	Novartis Sant Joan de Deu, Jaume Mora Niño Jesús, Lucas Moreno
AFATINIB Inhibidor de EGFR 2014-002123-10	1/2	Tumores sólidos con disregulación de la vía de señalización EGFR en recaída/refractario (se documenta en bloque de tumor) (HGG,DIPG, NB, Meduloblastoma, PNET, RMS, Ependimoma y otros sólidos con amplificación de EGFR) NECESARIO CONFIRMAR AMPLIFICACIÓN EGFR	2 – 18 años	Boehringer Vall d'Hebron, Soledad Gallego

<p><u>LAROTRECTINIB</u> Inhibidor de TRK 2016-003498-16</p>	1/2	<p>Tumores sólidos con fusión/translocación de NTRK (sarcomas de partes blandas, sarcoma indiferenciado, tumores miopericiticos/hemangiopericitico, nefroma mesoblástico congénito, fibrosarcoma infantil, tumor papilar de tiroides y gliomas de alto grado/DIPG) en recaída/refractario</p>	>12 años	<p>LOXO Oncology Vall d'Hebron, Cinta Herrero, Soledad Gallego</p>
<p><u>COBIMETINIB</u> Inhibidor de MEK 2014-004685-25</p>	1/2	<p>Tumores sólidos en recaída o refractarios (gliomas, DIPG, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, melanoma, MPNST, tumores rabdoideos, tumores asociados con NF1 o "RAS-opatías y otros tumores con activación de RAS/RAF/MEK/ERK conocida)</p>	6 – 18 años	<p>Roche Genentech La Fe, Adela Cañete Niño Jesús, Lucas Moreno Vall d'Hebron, Soledad Gallego Sant Joan de Deu, Jaume Mora</p>
<p><u>ABDRADES (GEIS 39)</u> Nab-Paclitaxel (Abraxane) 2013-000144-26</p>	2	<p><u>COHORTE 1</u> Tumores desmoides en recaída/refractarios <u>COHORTE 2</u> Sarcoma de Ewing en recaída/refractario Tumores desmoplásicos de células redondas en recaída/refractarios</p>	>6 meses	<p>GEIS Sant Joan de Deu, Jaume Mora Hospital Niño Jesús, Paco Bautista</p>
<p><u>PAZOPANIB</u> (Inhibidor TK) 2013-003595-12</p>	2	<p>Tumores sólidos refractarios Rabdomiosarcoma Sarcomas de partes blandas no rabdomiosarcomas Sarcoma de Ewing/PNET Osteosarcoma Neuroblastoma Hepatoblastoma</p>	1-18 años	<p>Novartis Sant Joan de Deu, Jaume Mora Niño Jesús, Lucas Moreno</p>

TUMORES SÓLIDOS FASE 1B/2 ESPECÍFICOS

ENSAYO FÁRMACO EUDRACT	FASE	GRUPO DE PACIENTES	RANGO DE EDAD	PROMOTOR –CENTROS
<u>NEUROBLASTOMA</u>				
<u>BEACON</u> BEVACIZUMAB (inhibidor VEGFR) +/-: -Temozolomida -Irinotecan- temozolomida -Topotecan- temozolomida 2012-000072-42	2	Neuroblastoma en recaída/refractario	1-21 años	Birmingham CRCTU La Fe, Victoria Castel Vall d'Hebron, Soledad Gallego Niño Jesús, Lucas Moreno Cruces, Ricardo López Almaraz
<u>TUMORES ÓSEOS</u>				
<u>LENVATINIB,</u> (inhibidor de VEGFR) Monoterapia o en combinación con ifosfamida- etopósido 2013-005534-38	1/2	Osteosarcoma en recaída/refractario Cáncer de tiroides diferenciado refractario a I ¹³¹	2-25 años	Eisai Vall d'Hebron, Soledad Gallego Niño Jesús, Paco Bautista La Fe, Adela Cañete
<u>rEECur</u> Topotecan+Cicl ofosfamida Irinotecan+Tem ozolamida Gemcitabina+Do cetaxel Ifosfamida (altas dosis) 2014-000259-99	2	Ewing recaída/refractario	>4 años	CRCTU Múltiples centros vía GEIS Cristina Mata, Coordinadora Nacional: cristina.mata@salud.madrid.org

TUMORES SÓLIDOS FASE IB/II ESPECÍFICOS

ENSAYO FÁRMACO EUDRACT	FASE	GRUPO DE PACIENTES	RANGO DE EDAD	PROMOTOR – CENTROS
<u>TUMORES DEL SNC</u>				
<u>BIOMEDE</u> Radioterapia+ -Everolimus (inhibidor mTOR) - Dasatinib(inhibid or TK) -Erlotinib (Anti EGFR) 2014-001929- 32	2	Glioma difuso de tronco de nuevo diagnóstico. IMPRESCINDIBLE biopsia en centro participante Combinación de RDT + Tratamiento dirigido (Pendiente de abrir en segundo cuatrimestre de 2018)	6 meses- 25 años	Institut Gustave Roussy – ITCC Niño Jesús, Paco Bautista Vall d’Hebron, Soledad Gallego La Fe, Adela Cañete
<u>VINILO</u> (Vinblastina+/- Nilotinib) (Inhibidor TK y PDGFR) 2012-003005-10	2	Glioma de bajo grado en recaída	6 meses – 20 años	Institut Gustave Roussy – ITCC Sant Joan de Deu, Ofelia Cruz Vall d’Hebron, Soledad Gallego La Fe, Adela Cañete Niño Jesús, Paco Bautista
<u>NIVOLUMAB(A</u> NTI-PD1)+/- <u>IPILILUMAB</u> (ANTICTLA4) 2016-004441-82	2	Tumores del SNC: -DIPGs en primera línea tras radioterapia -Meduloblastomas en recaída -Ependimomas en recaída -Gliomas alto grado en recaída -Otros tumores SNC alto grado en recaída	6 meses - 21 años	BMS Vall d’Hebron, Soledad Gallego Niño Jesús, Alvaro Lassaletta Sant Joan de Deu, Jaume Mora La Fe, Adela Cañete
<u>POMALIDOMID</u> <u>A</u> (IMID) 2016-002903-25	2	Tumores del SNC: -DIPGs en primera línea tras radioterapia -Meduloblastomas en recaída -Ependimomas en recaída -Gliomas alto grado en recaída	1-21 años	Celgene Vall d’Hebron, Soledad Gallego Niño Jesús, Lucas Moreno La Fe, Adela Cañete
<u>DABRAFENIB/</u> <u>TRAMETINIB</u> (Inhibidor BRAF+ Inhibidor	2	Gliomas de alto grado en recaída tras al menos cirugía + RDT y/o QMT y que	6 meses - 18 años	Novartis Niño Jesús, Álvaro Lassaletta

MEK1/MEK2) 2015-004015-20		sean BRAF+		
M14-483 EGFRINHIBITO R ABBIE (INHIBIDOR EGFR) 2014-004438-24	2	Tumores del SNC CON AMPLIFICACIÓN EGFR en los siguientes tumores: -Gliomas alto grado (III/IV) recaída -DIPG* Tanto en primera línea tras RDT/ TMZ o en recaída	<18 años	Abbie Hospital Niño Jesús, Lucas Moreno Clinica Universitaria Navarra Hospital 12 Octubre Barcelona (Instituto Catalan de Oncología)

TUMORES HEMATOLÓGICOS FASE IB/II y III ESPECÍFICOS

ENSAYO FÁRMACO EUDRACT	FASE	GRUPO DE PACIENTES	RANGO DE EDAD	CENTROS
<u>LEUCEMIA</u>				
CAR-T CART-ARI (CART19-BE-01) AntiCD19 2016-002972-29	1	LLAB precursora CD19+ en recaída avanzada: -2ª recaída o superior -1ª recaída refractaria -Refractariedad primaria a 2 líneas previas -Recaída post- TPH(≥6meses) en ausencia de EICH activa ni tratamiento o profilaxis de EICH con inmunosupresores y al menos 4 semanas tras última DLI (infusion linfocitos donante) Importante: -Haber recibido blinatumomab NO es criterio de exclusión siempre y cuando la población leucémica	≥ 2 años	Hospital Clinic y Hospital Sant Joan de Deu Sant Joan de Deu, Susana Rives (<18años) Julio Delgado, Hospital Clinic (>18años)

		<p>sea CD19 positiva.</p> <p>-Pueden incluirse pacientes con enfermedad residual mínima positiva (no es preciso recaída hematología).</p> <p>Exclusión: Infiltración sistema nervioso central (SNC3)</p>		
<p>CARFILZOMIB Inhibidor del proteosoma + Quimioterapia 2014-001633-84</p>	1/2	LLA B y T y Linfoma Linfoblástico T en recaída	1-21años	<p>Amgen Niño Jesús, Lucas Moreno</p>
<p>DARATUMUMAB AntiCD38 2017-003377-34</p>	1/2	<p>Fase I: LLA-B en 2ª o posterior recaída LLA-T en primera recaída</p> <p>Fase II: LLA-B/LL-B en 2ª o posterior recaída LLA-T/LL-T en primera recaída</p>	1-30años	<p>Janssen Vall d'Hebron, Raquel Hladun Niño Jesús, Paco Bautista Sant Joan de Deu, Susana Rives La Fe, Jose Maria Fernandez</p>
<p>INOTUZUMAB AntiCD22 2016-000227-71</p>	1/2	LLA B recaída/refractaria a más de dos líneas o primera recaída post-trasplante (Pendiente de abrir en primer cuatrimestre de 2018)	1-18 años	<p>Erasmus MC La Fe, Carolina Fuentes Sant Joan de Deu, Susana Rives Vall d'Hebron, Cristina Diaz de Heredia</p>
<p>QUIZARTINIB (Inhibidor de FLT3) en combinación con QMT convencional tipo Ida-Flag + alo-TPH y mantenimiento post-TPH con Quizartnib 2016-002919-18</p>	1/2	LMA FLT3 positiva en recaída o refractaria (Pendiente de abrir en segundo cuatrimestre de 2018)	1 mes-21 años	<p>Daiichi Sankyo La Paz, Antonio Pérez Niño Jesús, Paco Bautista</p>
<p>BOSUTINIB ITK 2015-002916-34</p>	1/2	Leucemia mieloide crónica resistente o intolerante a al menos un inhibidor de tirosina quinasa	1-18 años	<p>Erasmus MC Niño Jesús, Paco Bautista</p>

		(Pendiente de abrir en primer cuatrimestre de 2018)		
JCAR017 CART-T 2018-001246-34	1/2	Fase I LLA B en recaída Fase II: LLA B en recaída y Linfomas B en recaída	1-18años	Celgene H Sant Joan de Deu, Susana Rives Niño Jesús, Paco Bautista
CTL019, CAR-T (estudio de uso expandido) AntiCD19 2016-001991-31	2	LLAB precursora CD19+ en recaída avanzada: -2ª recaída o superior -1ª recaída refractaria -Refractariedad primaria a 2 líneas previas -Recaída post-TPH (≥6meses)en ausencia de EICH activa ni tratamiento o profilaxis de EICH con inmunosupresores y al menos 4 semanas tras última DLI (infusion linfocitos donante) -Recaída hematológica en el momento de su inclusión: >5% blastos por citología en médula ósea. Importante: el haber recibido blinatumomab Sí es criterio de exclusión en este ensayo siempre Exclusión: -Haber recibido otra terapia génica o CART o terapia antiCD19 (BLINATUMOMAB) -Infiltración sistema nervioso central (SNC3) -Embarazo, infección activa grave, toxicidad -LLA B madura (tipo Burkitt)	3-21 años (Al diagnóstico) *(un paciente de 25 años si se diagnosticó con 21 o menos, puede incluirse)	Novartis Sant Joan de Deu, Susana Rives

<p><u>BLINATUMOMAB</u> Anti CD19 2014-002476-92</p>	<p>3</p>	<p>LLA B primera recaída de alto riesgo según criterios IntReALL. El paciente se trata con guías SEHOP de recaída de alto riesgo hasta la tercera consolidación que se randomiza a Blina Vs HC3 REQUISITO INDISPENSABLE: disponer de sangre de aspirado de MO de la recaída para estudios de PCR de EMR. CONTACTAR CON LABORATORIO SEHOP DE REFERENCIA IDEALMENTE EN EL MOMENTO DE LA RECAÍDA: Dr Manuel Ramirez y Lorea Abad (Niño Jesus, Madrid)</p>	<p>1-18 años</p>	<p>Amgen La Paz (Ana Sastre), Niño Jesus (Paco Bautista), Vall de Hebron (Cristina Diaz), H Sant Pau, H La Fe (Chema), H Carlos Haya (Antonia Pascual), H Virgen del Rocio (Agueda Molinos), H U Santiago (Couselo), H Virgen de la Arrixaca (J L Fuster) Laboratorio de referencia H NIÑO JESUS : manuel.ramirez@salud.madrid.org lorea.abad@salud.madrid.org</p>
--	----------	--	------------------	--

LINFOMA

<u>INTER-RITUX-NHL</u> AntiCD20 + QMT 2010-019224-31	2	Linfoma B	6 meses- 18años	Gustave Roussy Múltiples centros, Clínico de Valencia y H La Fe, Rafael Fernández Delgado y Mara Andrés, coordinadores nacionales maradres@gmail.com Rafael.Fdez-delgado@uv.es
<u>IBRUTINIB</u> Inhibidor de BTK + RICE/RVICI 2016-000259-28	2	Linfoma Burkitt primera recaída	1-18 años	Janssen Vall d'Hebron, Soledad Gallego Niño Jesús, Lucas Moreno Sant Joan de Deu, Veronica Celis La Paz, Antonio Pérez Martínez La Fe, Mara Andrés
<u>NIVOLUMAB,</u> Anti-PD1, + <u>BRENTUXIMAB,</u> Anti-CD34 NCT02927769	2	Linfomas de Hodgkin en primera recaída	5 -30 años	BMS Niño Jesús, Maitane Andion Sant Joan de Deu, Jaume Mora La Fe, Adela Cañete H Virgen del Rocio, Ana Fernandez Teijeiro

PRÓXIMAMENTE

ENSAYO FÁRMACO EUDRACT	FASE	GRUPO DE PACIENTES	RANGO DE EDAD	CENTROS
------------------------------	------	-----------------------	------------------	---------

<u>MAPPYACTS</u> NCT02613962	1/2	Plataforma para la identificación de alteraciones moleculares en tumores refractarios o en recaída (Pendiente de abrir en primer cuatrimestre de 2019)	6 meses -18 años	Institut Gustave Roussy – ITCC Vall d'Hebron, Raquel Hladun Niño Jesús, Paco Bautista La Fe, Adela Cañete
--	-----	---	------------------	---

<p><u>ESMART</u></p> <p>2016-000133-40</p>	<p>1/2</p>	<p>Tumores sólidos y en recaída. Múltiples brazos en función la alteración molecular presente en el tumor identificado en MAPPYACTS</p> <p>(Pendiente de abrir en primer cuatrimestre de 2019)</p>	<p>< 18 años</p>	<p>Institut Gustave Roussy – ITCC</p> <p>Niño Jesús, Paco Bautista</p> <p>La Fe, Adela Cañete</p> <p>Vall d'Hebron, Raquel Hladun</p>
<p><u>ISATUXIMAB</u></p>	<p>1/2</p>	<p>LLA-B y LMA CD38+ en recaída (Pendiente de abrir en primer cuatrimestre de 2019)</p>	<p>1m-18 años</p>	<p>Sanofi</p> <p>Centros ITCC España</p>
<p><u>hU3F8</u></p> <p>2017-001829-40</p>	<p>2</p>	<p>Neuroblastoma de alto riesgo refractario o en recaída</p> <p>(Pendiente de abrir en primer cuatrimestre de 2019)</p>	<p>Mayores de 1 año</p>	<p>YMBAS</p> <p>Niño Jesús, Lucas Moreno</p> <p>La Fe, Adela Cañete</p>
<p><u>MEMMAT</u></p> <p>2010-023691-33</p>	<p>2</p>	<p>Meduloblastoma en recaída</p> <p>(Pendiente de abrir en primer cuatrimestre de 2019)</p>	<p>< 20 años</p>	<p>Medical University of Vienna</p> <p>Niño Jesús, Alvaro Lassaletta</p>