



RESUMEN DE PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE EL ESTUDIO SIPPET

**El estudio SIPPET sobre inhibidores
en hemofilia A**



FONDAZIONE ANGELO BIANCHI BONOMI
Per lo studio e la ricerca nel campo dell'emofilia, della trombosi e delle malattie emorragiche

WWW.SIPPETSTUDY.ORG

EL ESTUDIO SIPPET SOBRE INHIBIDORES EN HEMOFILIA A

Los anticuerpos del Factor VIII (inhibidores) bloquean la eficacia del tratamiento de la hemofilia A. Los inhibidores se desarrollan en un 35% o más de los pacientes tratados con concentrados de FVIII.

Existen varias causas que intervienen en el desarrollo de inhibidores; en el estudio SIPPET, publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* en Mayo de 2016, se observó que los niños no tratados previamente a los que se les administró FVIII recombinante desarrollaron casi el doble de inhibidores que el grupo que recibió FVIII plasmático.

La hemofilia es una enfermedad hereditaria minoritaria causada por la falta de factores de coagulación. Y en la hemofilia A concretamente hay una falta del factor VIII (FVIII) de coagulación.

La gran mayoría de pacientes con hemofilia son varones debido a la forma en la que el trastorno se hereda y los pacientes se ven afectados desde el nacimiento. En la hemofilia grave, el mayor riesgo son los sangrados internos, normalmente en articulaciones y músculos. Estos causan dolor y rigidez que con el tiempo pueden resultar en un grave daño articular que podría llegar a ser incapacitante.

Hoy en día no hay cura para la hemofilia, pero el riesgo de sangrado puede ser controlado con la terapia sustitutiva del factor de coagulación que falta mediante infusiones intravenosas regulares. Sin embargo, el 35% o más de los pacientes desarrollan anticuerpos contra el factor de coagulación inyectado, los llamados inhibidores. Estos inhibidores dificultan el control del sangrado, lo que incrementa el riesgo del daño articular.

Los inhibidores se desarrollan más a menudo durante las primeras 50 infusiones del factor (días de exposición). Es posible eliminar los inhibidores, pero el tratamiento es complicado, caro y puede durar mucho tiempo.

¿Porque fue necesario realizar el estudio SIPPET?

Existen varias causas en el desarrollo de los inhibidores y la evidencia sugiere que utilizando tratamientos con factores de coagulación provenientes del plasma humano (plasmáticos) no se desarrollan tantos inhibidores como con el tratamiento con factores recombinantes (fabricados en el laboratorio). Como los resultados de los estudios anteriores eran poco claros y sus conclusiones inciertas, los investigadores decidieron emprender el estudio SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*). Este amplio estudio compara el riesgo de desarrollar inhibidores en niños con hemofilia A grave no tratados previamente que recibían tratamiento con FVIII plasmático o FVIII recombinante.

¿Qué tipo de estudio es SIPPET?

El estudio SIPPET es un estudio aleatorizado. Esto significa que los niños fueron asignados aleatoriamente según el tipo de tratamiento (FVIII plasmático o FVIII recombinante). La asignación aleatoria de los pacientes es importante ya que evita que los grupos de tratamiento sean desiguales por la intención del médico de usar con un producto u otro. Ninguno de los estudios anteriores que comparaban el desarrollo de inhibidores entre FVIII plasmático y recombinante fueron aleatorizados, lo que podría explicar porque algunos estudios mostraron diferencias entre productos y otros no.

El objetivo de los investigadores era comparar el riesgo de desarrollar un inhibidor entre el FVIII plasmático y el FVIII recombinante en los primeros 50 días de exposición o en tres años de tratamiento, lo que sucediera antes. Los niños que desarrollaron un inhibidor fueron monitorizados durante 6 meses ya que querían observar si el inhibidor era persistente y si los niveles de inhibidor eran altos (inhibidores de título alto) y por tanto más difíciles de eliminar.

El estudio SIPPET fue iniciado por médicos especialistas en el tratamiento de la hemofilia. La Fundación sin ánimo de lucro Angelo Bianchi Bonomi de Milán, Italia, y el Ministerio de Salud Italiano patrocinaron el estudio. Tres compañías farmacéuticas (Grifols, Kedrion y LFB) ofrecieron subvenciones a la Fundación Angelo Bianchi Bonomi. Los patrocinadores no se involucraron en el diseño o dirección del estudio.

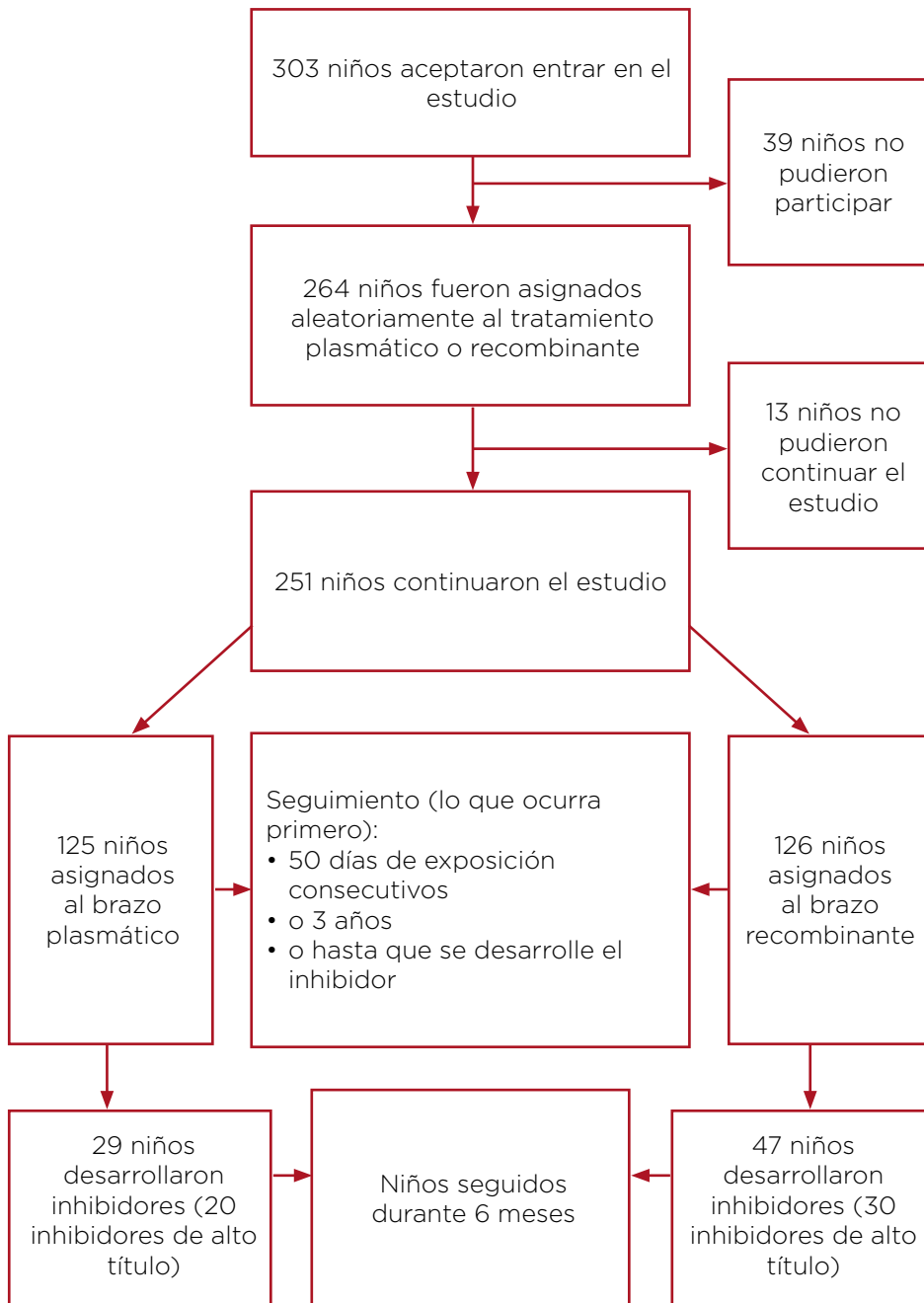
¿Quién se incluyó en el estudio SIPPET?

El estudio SIPPET incluyó 251 niños con hemofilia A grave, que se trataron en 42 centros de hemofilia. La mayoría de niños (218) fueron reclutados en India, Egipto, Irán, EE.UU. e Italia, y el resto fueron tratados en centros de España, México, Brasil, Chile, Austria, Sudáfrica, Turquía, Argentina y Arabia Saudí.

En el estudio solo se incluyeron niños varones menores de 6 años que nunca hubieran recibido tratamiento con concentrados de FVIII, que no hubieran estado en ningún estudio clínico y que no tuvieran inhibidor en el inicio del tratamiento.

¿Qué ocurrió durante el estudio SIPPET?

El estudio SIPPET empezó en enero de 2010 y finalizó en mayo del 2015. De los 251 niños que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento, 125 fueron asignados al brazo plasmático y 126 al brazo recombinante. Diferentes marcas de FVIII plasmático y FVIII recombinante se utilizaron en el estudio SIPPET.



¿Cuáles fueron los resultados de SIPPET?

Los niños tratados con FVIII recombinante desarrollaron casi el doble de inhibidores comparado con los niños tratados con FVIII plasmático: 45% vs 27%.

Niños con hemofilia A que desarrollaron inhibidores al final del estudio SIPPET



- ☹ Niños que desarrollaron inhibidores
- 😊 Niños que no desarrollaron inhibidores

Al final del estudio:

- Los inhibidores se habían desarrollado en el 27% de los niños tratados con FVIII plasmático comparado con el 45% de los niños que recibieron FVIII recombinante.
- Para los inhibidores de título alto, aquellos que clínicamente son más complicados, se desarrollaron en el 19% de los niños tratados con FVIII plasmático comparado con el 28% de los niños tratados con FVIII recombinante.

Todos los inhibidores aparecieron antes de los 39 días de exposición, mientras que los inhibidores de título alto aparecieron antes de los 34 días de exposición.

El tipo de tratamiento no tuvo ningún efecto en el hecho de que los inhibidores fueran persistentes. De los 76 niños que desarrollaron inhibidores, 52 se mantuvieron después de 6 meses.

El tipo de tratamiento de FVIII no se asoció con el riesgo de padecer un efecto adverso grave. En total, hubo 11 efectos adversos graves: 9 episodios de sangrado intra-cerebral y 2 episodios de sangrado gastrointestinal.

¿Qué significa el estudio SIPPET para los pacientes con hemofilia?

Los resultados del estudio SIPPET solo aplican al tipo de pacientes que se incluyó en el estudio: niños varones menores de 6 años con hemofilia A grave que no han sido tratados previamente con ningún concentrados de FVIII.

Tal y como destacan los investigadores, los niños tratados con FVIII plasmático tienen una incidencia más baja de desarrollar inhibidores que los tratados con FVIII recombinante. Por lo tanto, este estudio tiene implicaciones clínicas importantes.

Si estás interesado interesado con los resultados del estudio SIPPET puedes hablarlo con tu médico.

El estudio SIPPET fue publicado en the *New England Journal of Medicine* el 26 de Mayo de 2016: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516437>

Para más información sobre el estudio SIPPET, puedes visitar la web del estudio: <http://www.sippetstudy.org/>

Otros Link de Interés:

<http://eahad.org/>

<http://www.ehc.eu/>

<http://www.hemophiliafed.org/>

<https://www.hemophilia.org/>

<https://www.wfh.org/>



FONDAZIONE ANGELO BIANCHI BONOMI
Per lo studio e la ricerca nel campo dell'emofilia, della trombosi e delle malattie emorragiche

WWW.SIPPETSTUDY.ORG