



STUDIO CLINICO SIPPET: DOMANDE E RISPOSTE

**Studio clinico SIPPET sugli inibitori
in pazienti affetti da emofilia A**



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

WWW.SIPPETSTUDY.ORG

STUDIO CLINICO SIPPET SUGLI INIBITORI IN PAZIENTI AFFETTI DA EMOFILIA A

Gli anticorpi del Fattore VIII della coagulazione (inibitori) impediscono la normale efficacia della terapia sostitutiva in pazienti affetti da emofilia A. Gli inibitori vengono sviluppati dal 35% o più dei pazienti.

Le cause dello sviluppo di inibitori sono molteplici, e durante lo studio clinico SIPPET, i cui risultati sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* nel maggio 2016, i bambini non precedentemente trattati a cui era stato somministrato il FVIII ricombinante avevano una probabilità quasi doppia di sviluppare inibitori rispetto ai bambini che avevano ricevuto FVIII plasmaderivato.

L'emofilia è una malattia ereditaria rara causata da un deficit di fattori della coagulazione. L'emofilia A è causata da un deficit del Fattore VIII della coagulazione (FVIII).

La maggior parte dei pazienti emofilici sono maschi: ciò è dovuto al modo in cui si eredita la malattia, che colpisce fin dalla nascita. Bambini e adulti affetti da emofilia grave rischiano emorragie interne, solitamente a livello delle articolazioni e dei muscoli. Questo provoca dolore e rigidità, e alla lunga può anche causare un danno articolare grave e invalidante.

Non esiste una cura per l'emofilia. Il rischio emorragico può però essere tenuto sotto controllo con una terapia sostitutiva, che prevede che il fattore di coagulazione mancante venga sostituito da regolari infusioni per via endovenosa. Tuttavia, il 35% o più dei pazienti affetti da emofilia sviluppa anticorpi (chiamati anche inibitori) contro il fattore di coagulazione iniettato. Gli inibitori rendono difficile arrestare l'emorragia, aumentando così il rischio di danno articolare.

Il più delle volte gli inibitori compaiono entro le prime 50 in-

fusioni del fattore mancante (giorni di trattamento o *exposure days*, ED). Gli inibitori possono essere trattati, ma la terapia è complicata, costosa e può richiedere molto tempo.

Perché è stato necessario lo studio SIPPET?

Le cause dello sviluppo di inibitori sono molteplici. Era stato ipotizzato che vi fosse una minore probabilità di svilupparli a seguito delle terapie che utilizzano fattori sostitutivi derivati dal sangue (plasmaderivati) rispetto a quelle con fattori sostitutivi prodotti in laboratorio (ricombinanti). Dal momento che i risultati degli studi precedenti non erano chiari e le loro conclusioni erano incerte, i ricercatori hanno deciso di intraprendere lo studio clinico SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*). Questo ampio studio internazionale multicentrico ha confrontato il rischio di sviluppare inibitori in bambini affetti da emofilia A grave, non precedentemente trattati, nel caso di terapia a base di FVIII plasmaderivato o a base di FVIII ricombinante.

Che tipo di studio clinico è il SIPPET?

Il SIPPET è uno studio clinico randomizzato. Ciò significa che i bambini sono stati assegnati a un trattamento o all'altro in modo casuale. La randomizzazione è importante perché permette di escludere che eventuali differenze tra i gruppi di trattamento possano dipendere da decisioni prese dai medici. Nessuno dei precedenti studi che avevano messo a confronto il FVIII plasmaderivato con il FVIII ricombinante era randomizzato; il che potrebbe spiegare perché alcuni studi hanno rilevato una differenza e altri no.

L'obiettivo dei ricercatori era confrontare il rischio complessivo di sviluppare inibitori con FVIII plasmaderivato e ricombi-

nante nei primi 50 giorni di esposizione (*exposure days*) o in tre anni di trattamento, a seconda della scadenza che si presentava per prima. I bambini che hanno sviluppato un inibitore sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi. I ricercatori volevano anche verificare se gli inibitori fossero persistenti, e se fossero “ad alto titolo”, ovvero più difficili da eliminare.

Lo studio SIPPET è stato avviato da medici specializzati nel trattamento di persone affette da emofilia. Lo studio è stato sponsorizzato dalla Fondazione Angelo Bianchi Bonomi di Milano e dal Ministero della Salute italiano. Tre aziende farmaceutiche (Grifols, Kedrion e LFB) hanno garantito finanziamenti non vincolanti alla Fondazione Angelo Bianchi Bonomi. I finanziatori non sono stati coinvolti nella progettazione o nella realizzazione dello studio.

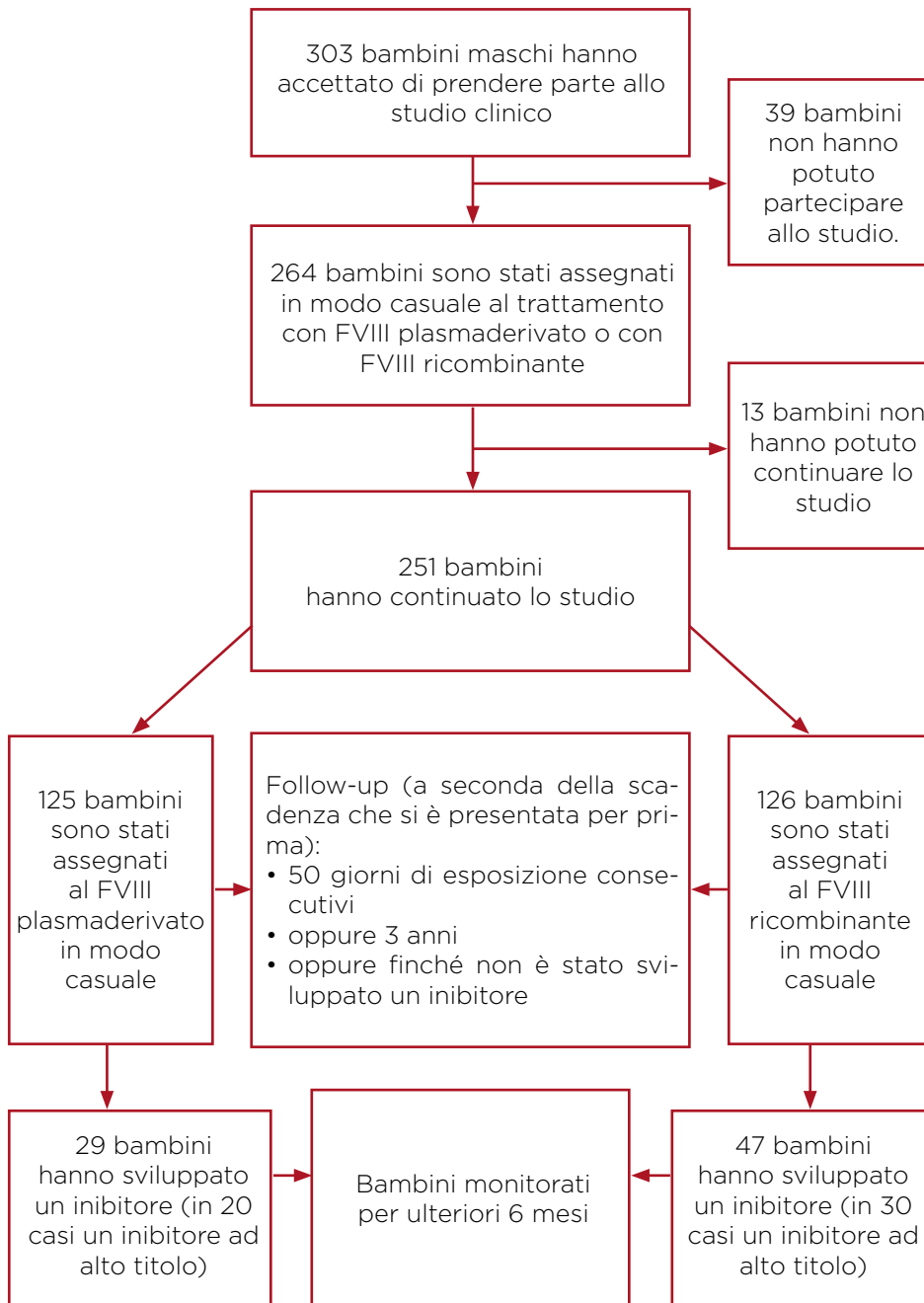
Chi è stato incluso nello studio SIPPET?

Lo studio clinico SIPPET ha incluso 251 bambini affetti da emofilia A grave, che erano in trattamento presso 42 centri emofilia. La maggior parte di loro (218) sono stati reclutati in India, Egitto, Iran, Stati Uniti e Italia, mentre gli altri sono stati trattati presso centri in Spagna, Messico, Brasile, Cile, Austria, Sudafrica, Turchia, Argentina e Arabia Saudita.

Sono stati inclusi nello studio solo bambini di età inferiore a 6 anni. Nessuno di loro aveva mai ricevuto un trattamento con qualsivoglia prodotto a base di FVIII né aveva fatto parte di altri studi clinici, e nessuno di loro presentava inibitori all’inizio del trattamento.

Che cosa è accaduto durante lo studio SIPPET?

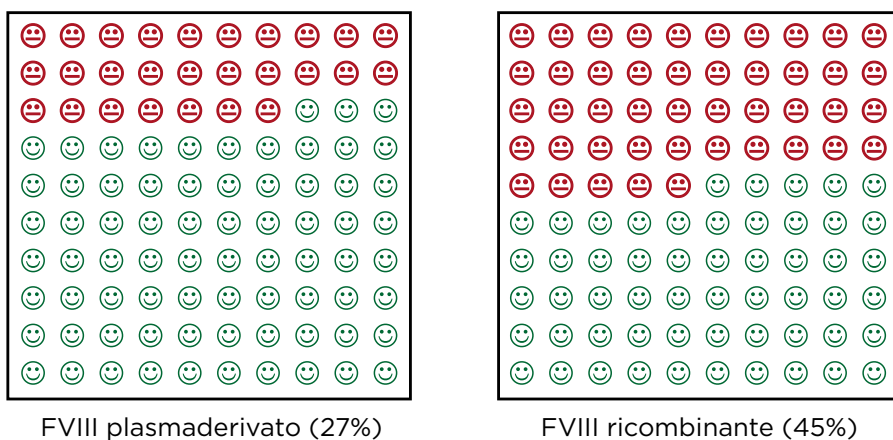
Lo studio clinico SIPPET ha preso il via a gennaio 2010 e si è concluso a maggio 2015. Dei 251 bambini che hanno ricevuto il trattamento randomizzato, 125 sono stati trattati con FVIII plasmaderivato e 126 con FVIII ricombinante. Nello studio SIPPET sono stati utilizzati diversi brand di FVIII plasmaderivato e di FVIII ricombinante.



Quali sono stati i risultati dello studio SIPPET?

I risultati hanno mostrato che c'era una probabilità quasi doppia di sviluppare inibitori da parte dei bambini trattati con FVIII ricombinante rispetto a quelli trattati con FVIII plasmaderivato, vale a dire il 45% contro il 27%.

I bambini affetti da emofilia A che al termine dello studio SIPPET avevano sviluppato inibitori



- ☹ Bambini che hanno sviluppato un inibitore
- 😊 Bambini senza inibitori

Al termine dello studio clinico:

- Il 27% dei bambini trattati con FVIII plasmaderivato aveva sviluppato inibitori, contro il 44% di coloro che sono stati trattati con FVIII ricombinante.
- Gli inibitori ad alto titolo, vale a dire quelli clinicamente più difficili da trattare, si sono sviluppati nel 19% dei bambini trattati con FVIII plasmaderivato, contro il 28% di coloro che sono stati trattati con FVIII ricombinante.

Tutti gli inibitori sono comparsi entro il 39° giorno di esposizione (39 *exposure days*); inibitori ad alto titolo si sono manifestati entro il 34° giorno di trattamento. Il tipo di FVIII utilizzato nella terapia sostitutiva non ha influito sulla probabilità che l'inibitore diventasse permanente. In 76 bambini

si sono sviluppati inibitori, che in 52 casi sono persistiti per più di 6 mesi.

Il tipo di FVIII utilizzato nella terapia sostitutiva non ha influito in alcun modo sul rischio che i bambini sviluppassero gravi effetti collaterali. In totale, si sono manifestati 11 effetti collaterali gravi: 9 episodi di emorragia cerebrale (emorragia intracranica) e 2 episodi di emorragia nel tratto gastrointestinale.

Quale significato ha lo studio SIPPET per le persone affette da emofilia?

I risultati dello studio SIPPET valgono solo per la tipologia di persone affette da emofilia inclusa nello studio clinico: vale a dire bambini di età inferiore a sei anni affetti da emofilia A grave, non precedentemente trattati con alcun tipo di terapia sostitutiva a base di FVIII.

Come sottolineano i ricercatori stessi, i bambini trattati con FVIII plasmaderivato hanno mostrato una minore incidenza di sviluppo di inibitori rispetto a quelli trattati con FVIII ricombinante. Questo studio, quindi, ha importanti ripercussioni cliniche.

Chiunque fosse interessato ai risultati dello studio SIPPET può rivolgersi al proprio medico.

I risultati dello studio SIPPET sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* il 26 maggio 2016:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516437>

Per maggiori informazioni sullo studio clinico
<http://www.sippetstudy.org/>

Altri link

<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