



A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A

Estudio SIPPET

Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers

"Los pacientes tratados con FVIII plasmático con factor von Willebrand (pdFVIII/FVW) experimentaron una incidencia significativamente menor de inhibidores que los tratados con FVIII recombinante (rFVIII)"

"Estos resultados son importantes clínicamente, ya que el desarrollo de inhibidores es la principal complicación terapéutica en la hemofilia A."

Peyvandi F *et al.* *N Engl J Med* 2016;374:2054-64

GRIFOLS

SIPPET es el primer estudio aleatorizado diseñado específicamente para comparar la inmunogenicidad de las diferentes clases de concentrados de FVIII

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Ensayo clínico iniciado por investigadores independientes aleatorizado, multicéntrico y abierto en pacientes con hemofilia A severa no tratados previamente o mínimamente tratados.

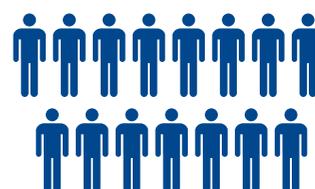
14 países



42 centros



303 pacientes reclutados



ALEATORIZACIÓN 1:1

una marca de pdFVIII/FVW
y una de rFVIII por país
303 reclutados / 264 aleatorizados

n=251
analizados

125 con pdFVIII/FVW

126 con rFVIII

Objetivo

Evaluar la incidencia de inhibidores del FVIII en pacientes tratados con concentrados de FVIII plasmático con factor von Willebrand (pdFVIII/FVW) o FVIII recombinante (rFVIII).

Criterios de selección

Sexo masculino, edad < 6 años, hemofilia A severa (FVIII:C<1UI/dl), no haber sido tratado previamente con ningún concentrado de FVIII, no haber sido tratado o haber sido tratado mínimamente (< 5 días de exposición) con componentes sanguíneos*, no haber sido tratado con fármacos experimentales y sin presencia de inhibidores de FVIII.

Período de observación

A los pacientes aleatorizados se les realizó seguimiento durante 50 días de exposición consecutivos, 3 años o hasta la confirmación del desarrollo de un inhibidor (lo que ocurriese antes).

MEDIDAS DE RESULTADO

Variable Principal:

Inhibidores $\geq 0,4$ BU medidos mediante ensayo Bethesda con modificación Nijmegen.

Variable Secundaria:

Inhibidores de título alto definidos por niveles pico ≥ 5 BU durante 6 meses de observación.

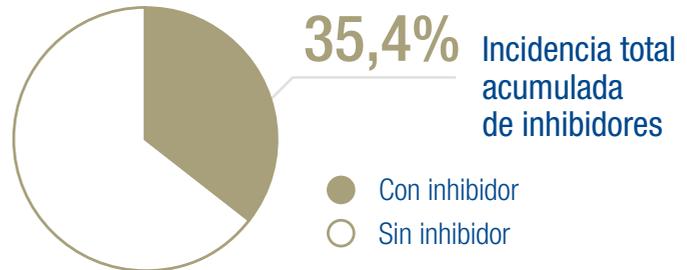
* sangre total, plasma fresco congelado, hematíes, plaquetas, crioprecipitado
BU=Unidades Bethesda; CI95=intervalo de confianza al 95%; HR=hazard ratio.

RESULTADOS

Variable Principal: Incidencia total de inhibidores

Pacientes con inhibidores:

- **76** pacientes desarrollaron **inhibidores**
- **73%** de los inhibidores fueron **persistentes**
- Todos los inhibidores se desarrollaron **antes de 39 días de exposición** (rango: 2-38 días de exposición)



pdFVIII/FVW vs rFVIII:

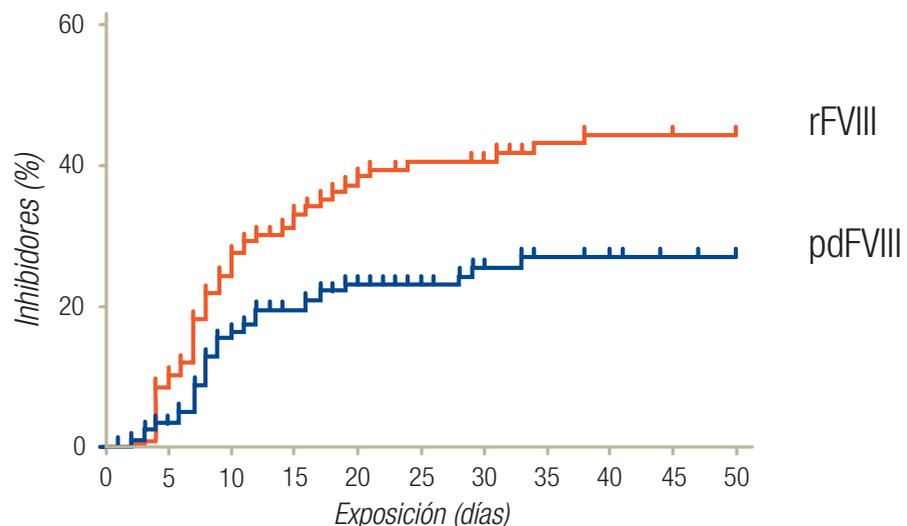
pdFVIII/FVW incidencia acumulada:
26,8% (CI95 18,4-35,2).

29 pacientes
desarrollaron inhibidores

rFVIII incidencia acumulada:
44,5% (CI95 34,7-54,3).

47 pacientes
desarrollaron inhibidores

Incidencia acumulada total de inhibidores



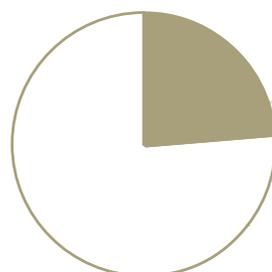
Incidencia de inhibidores 87% mayor con rFVIII comparado con pdFVIII/FVW
HR 1,87 CI95 (1,17-2,96)

RESULTADOS

Variable Secundaria: Inhibidores de título alto

Pacientes con inhibidores de título alto:

- **66%** de los inhibidores (50 de 76) fueron de título alto
- **89%** de los inhibidores de título alto fueron **persistentes**
- Todos los inhibidores de título alto se desarrollaron **antes de 34 días de exposición** (rango 2-33)



23,3%

Incidencia total acumulada de inhibidores de título alto

- Con inhibidor
- Sin inhibidor

pdFVIII/VWF vs rFVIII

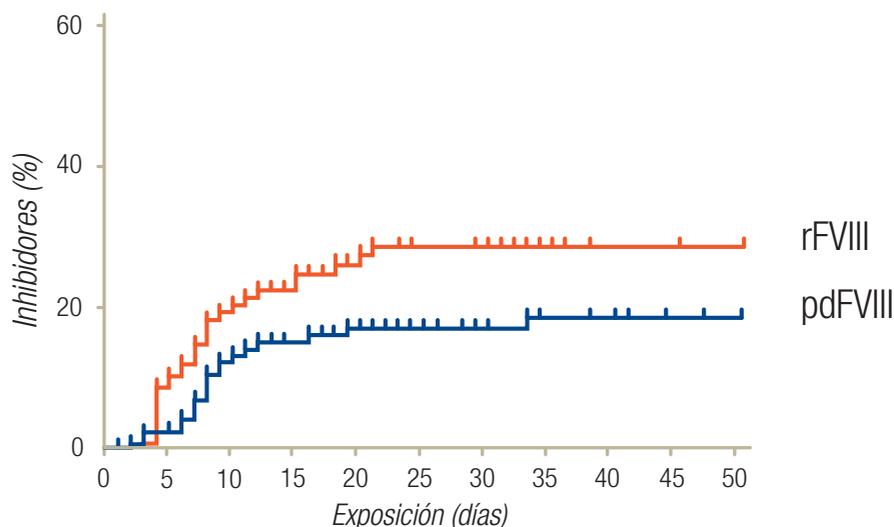
pdFVIII/FVW incidencia acumulada:
18,6% (CI95 11,2-26,0).

20 de 29 pacientes desarrollaron inhibidores de título alto

rFVIII incidencia acumulada:
28,4% (CI95 19,6-37,2).

30 de 47 pacientes desarrollaron inhibidores de título alto

Incidencia acumulada de inhibidores de título alto



Incidencia de inhibidores de título alto 69% mayor con rFVIII comparado con pdFVIII/FVW

HR 1,69 CI95 (0,96-2,98)

RESULTADOS

Los pacientes tratados con FVIII plasmático con FVW experimentaron una incidencia significativamente menor de desarrollo de inhibidores que los tratados con FVIII recombinante.

Los productos de FVIII recombinante presentaron una tasa de desarrollo de inhibidores de CASI EL DOBLE que los productos de FVIII plasmáticos con FVW.

La tasa de desarrollo de inhibidores de ALTO TÍTULO FUE 69% superior utilizando FVIII recombinante en comparación con el FVIII plasmático con FVW.