



Ovlivní výsledky studie SIPPET náš přístup k léčbě hemofilie?



Jan Blatný

**Oddělení dětské hematologie
FN Brno, CZ**

Možný střet zájmů



- V posledních 5 letech
- Konzultace pro: Baxalta/Shire, Bayer, Pfizer
- Honoráře za přednášky: NovoNordisk, Baxalta/Shire, Pfizer, Sobi/LFB, Grifols, Octapharma,

Oznámení



- *Informace uvedené v této přednášce čerpají z publikace výsledků studie SIPPET v časopise NEJM, viz dále.*
- *Stanoviska a případná doporučení ve sdělení uvedená jsou jen a pouze názory autora a nejsou oficiálním doporučením žádné národní či mezinárodní instituce a/nebo organizace, včetně těch, jichž je autor členem.*

Ovlivní SIPPET naši léčbu?



- Zatím se zdá, že ne.
- Děkuji, za pozornost 😊



Proč “zatím”?

Proč zatím?



- Manuscript studie byl zprvu opakovaně odmítnut renomovanými časopisy, následně v jednom z nich publikován!?
- Byla publikována jen část existujících dat.
 - Autoři postupně uvolňují další informace
- Kolem studie je řada metodologických otázek, je ale vůle autorů na ně odpovědět.
 - Zvláštní číslo časopisu Haemophilia?
- Je možné, že zatím nevíme o studii dost a možná se časem náš pohled na ni i její výsledky změní...



Proč “ne”?

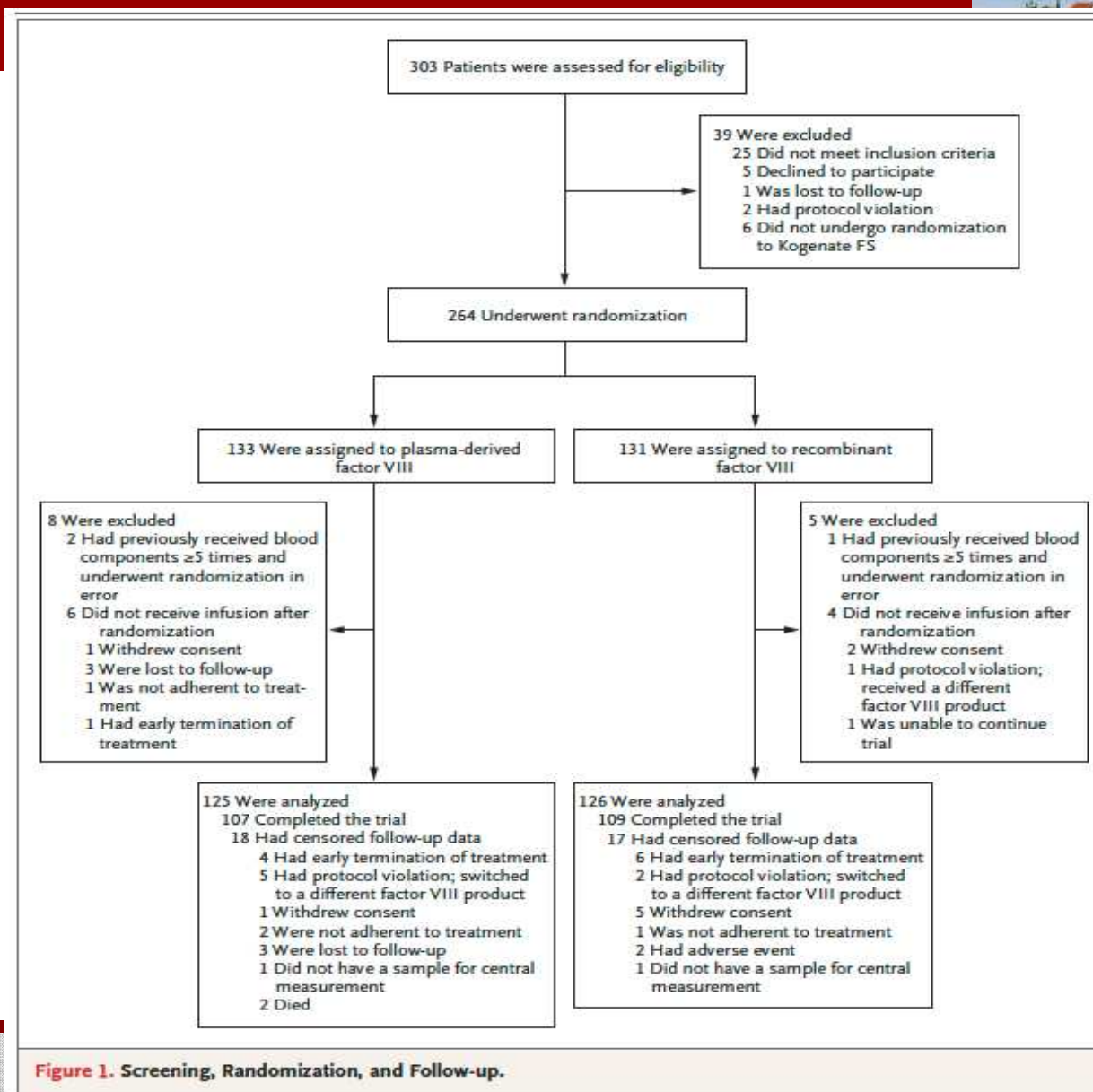
ORIGINAL ARTICLE

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

F. Peyvandi, P.M. Mannucci, I. Garagiola, A. El-Beshlawy, M. Elalfy, V. Ramanan, P. Eshghi, S. Hanagavadi, R. Varadarajan, M. Karimi, M.V. Manghani, C. Ross, G. Young, T. Seth, S. Apte, D.M. Nayak, E. Santagostino, M.E. Mancuso, A.C. Sandoval Gonzalez, J.N. Mahlangu, S. Bonanad Boix, M. Cerqueira, N.P. Ewing, C. Male, T. Owaidah, V. Soto Arellano, N.L. Kobrinsky, S. Majumdar, R. Perez Garrido, A. Sachdeva, M. Simpson, M. Thomas, E. Zanon, B. Antmen, K. Kavakli, M.J. Manco-Johnson, M. Martinez, E. Marzouka, M.G. Mazzucconi, D. Neme, A. Palomo Bravo, R. Paredes Aguilera, A. Prezotti, K. Schmitt,

B.M. Wicklund, B. Zulfikar, and F.R. Rosendaal

Design studie SIPPET



Závěry studie SIPPET



CONCLUSIONS

Patients treated with plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor had a lower incidence of inhibitors than those treated with recombinant factor VIII. (Funded by the Angelo Bianchi Bonomi Foundation and others; ClinicalTrials.gov number, NCT01064284; EudraCT number, 2009-011186-88.)

2x vyšší incidence oproti jakýmkoli jiným studiím!

Otázky k zamyšlení:



- Jedná se o studii s PUPs?
- Jedná se opravdu o randomizovanou studii?
- Jak byly léčeny subjekty ve studii?
- Je populace hodnocená ve studii srovnatelná s populací evropskou a/nebo severoamerickou?
- Jsou zjištěné incidence inhibitoru pravdivé?
 - Předčasné ukončení studie
 - Část subjektů nedosáhla 50 ED
 - Odlišný cut-off
- **Lze aplikovat výsledky studie SIPPET do naší každodenní praxe?**

PUPs?



- Před zapojením do studie mohl subjekt dostat $<5\times$ jakýkoli transfuzní přípravek, vč. FFP a/nebo Cryo
 - To se stalo u $>40\%$ subjektů
- Nejedná se tedy o PUPs v pravém slova smyslu
- Jakkoli je poměr takto “předléčených” subjektů v obou ramenech stejný, nejsou známy detaily o této léčbě.
 - Je z imunologického pohledu stejně významné podání 1 TU EBR jako 4 TU Cryo?

Randomizace?



- 11 center zařadilo jen jednoho pacienta
 - Ti byli s jistotou randomizovaní. Bylo to ale stejně v obou ramenech?
- Zbývající centra použila randomizaci v blocích po dvou!
 - První randomizovaný, druhý musel dostat “opačný lék” a zkoušející věděli, jaký lék podávají
 - Protože nebyli zařazeni všichni konsektivní pacienti, je zde signifikantní riziko “selekčního bias”
 - To může být jedním z vysvětlení vysoké incidence inhibitorů
- V zemích, z nichž pochází cca 75% subjektů studie je často účast ve studii jedinou možností, jak poskytnout léčbu
 - Další možnost “selekčního bias”

Léčebný režim



- Velmi striktní statistické zpracování, léčebný režim byl však ZCELA na ROZHODNUTÍ klinika.
 - Nejsou informace o tom, jaký léčebný režim byl zvolen a proč
 - Počet subjektů s “chirurgií” je srovnatelný v obou ramenech, ale nejsou informace o typu/rozsahu/důvodu chirurgické intervence
 - Medián ED za rok je 7!!! ???
 - Léčba byla zahájena v průměru později, než je zvykem (kolem 20M)
 - Pouze cca 15% subjektů v obou ramenech bylo na “standardní profylaxi”
 - Navíc není jasné, co je standardní a co modifikovaná profylaxe
 - Chybí údaj o dávce, je uveden jen interval (1x resp. 3x týdně)
- **Léčebný režim byl zásadně odlišný od praxe v EU!**

Populace



Table 1. Baseline Characteristics of the Randomly Assigned Patients.*

Characteristic	Plasma-Derived Factor VIII (N= 125)	Recombinant Factor VIII (N= 126)
Country — no. (%)		
India	40 (32.0)	43 (34.1)
Egypt	38 (30.4)	37 (29.4)
Iran	14 (11.2)	18 (14.3)
United States	9 (7.2)	9 (7.1)
Italy	5 (4.0)	4 (3.2)
Other†	19 (15.2)	15 (11.9)
Age at first treatment — mo		
Median (range)	15.0 (0–67)	16.0 (0–75)
Mean	19.1±14.3	21.3±16.3

Populace?



- Cca 75% subjektů v obou ramenech pochází ze tří zemí: Indie, Egypt, Irán.
- Pouze kolem 10% prokazatelně ze “severoatlantického” prostředí (USA + Itálie). 15-19% pak uvedeno jako “ostatní”
- Nejen rasová příslušnost, ale i životní styl, systém zdravotní péče, návyky, infekce, vakcinace, hygiena, klimatické podmínky a pod nejsou srovnatelné s EU/USA
 - Velká část těchto faktorů přitom pravděpodobně může ovlivnit imunitní systém jedince a tedy i riziko vývoje inhibitoru při léčbě hemofilie
- **Přínosem by bylo srovnání Indie, Egypt, Irán vs EU/USA?**

Inhibitory



Table 2. Characteristics of the Patients in Whom Inhibitors Developed.*

Characteristic	Plasma-Derived Factor VIII	Recombinant Factor VIII
Type of inhibitor — no./total no. (%)		
All	29/125 (23)	47/126 (37)
Transient†	7/27 (26)	12/44 (27)
Persistent†	20/27 (74)	32/44 (73)
High titer	20/125 (16)	30/126 (24)
Transient†	3/18 (17)	2/27 (7)
Persistent†	15/18 (83)	25/27 (93)
Low titer	9/125 (7)	17/126 (13)
Transient	4/9 (44)	10/17 (59)
Persistent	5/9 (56)	7/17 (41)

Incidence inhibitorů?

Kumulativně 26,8%pdF vs. 44,5% rF. HR 1,87 (95%CI 1,17 – 2,96)



- Možné ovlivnění selekčním bias?
- Byly by výsledky stejné i za jiných podmínek (léčba, populace, zevní faktory)?
- Jak ovlivnilo výsledky předčasné ukončení studie?
 - Cca 85 pacientů nedosáhlo 50 ED!
 - Bylo opravdu třeba studii předčasně ukončit kvůli riziku vyššího výskytu inhibitoru po Kogenate? *(Ten sama studie nepotvrdila, spíše naopak)*
- Proč jsou absolutní hodnoty incidence inhibitorů 2 x větší, než se očekávalo v obou ramenech?
 - Hodnotíme-li jen persistentní inhibitory, pak je incidence 16% (20/125) pdFVIII a 25% (32/126) rFVIII, HR 1,58
- Cut off 0,4 BU?

Srovnávané preparáty



Table 1. (Continued.)

Characteristic	Plasma-Derived Factor VIII (N = 125)	Recombinant Factor VIII (N = 126)
Brand of concentrate — no. (%)		
Alphanate	9 (7.2)	
Emoclot	61 (48.8)	
Factane	43 (34.4)	
Fanhdi	12 (9.6)	
Advate		13 (10.3)
Kogenate FS		61 (48.4)
Recombinate		45 (35.7)
ReFacto AF		7 (5.6)

- Fakticky je srovnáván Factanate a Emoclot s Kogenate a Recombinate, tedy 1. a 2. generace rFVIII

Lze aplikovat do každodenní praxe?



- Výsledky studie SIPPET pro danou populaci za daných podmínek/okolností nelze zpochybňovat.
- Dokud nebudou vyjasněny výše uvedené otázky, není jisté, zda jsou její výsledky aplikovatelné na naše “poměry”.
- Samostatný fakt, že se jednalo o randomizovanou studii není univerzální zárukou.
- Je třeba mít na paměti i rizika plynoucí z podání pdFVIII, jenž tato studie nezohledňovala.

Jak postupovat?



- Studie se nezabývala PTP, není tedy třeba jakkoli měnit postup již zavedené léčby, ani mít na základě SIPPET větší obavu z “převodu” z pdF na rF
- Některými doporučené paušální zahájení léčby PUPs pdF a přechod na rF po 50 ED nemá žádné racionále ve studii SIPPET
 - Lze však připustit, že u PUPs s vysokým rizikem vzniku inhibitoru lze podobně postupovat – individuální přístup k léčbě.
- Výsledky studie SIPPET nelze aplikovat na deriváty s prodlouženým účinkem
 - O riziku vzniku inhibitoru s nimi spojeným zatím nejsou dostatečné informace

Co udělám já?



- Zatím nevidím důvod k zásadní změně.
- Věřím, že autoři SIPPET odpoví na většinu dotazů z odborné komunity a některé věci se tím ozřejmí, či vyjasní
- Budu ostražitý u vysoce rizikových pacientů
- Věřím v individuální přístup ke každému pacientu a rovněž v to, že je nejdůležitější to, jak je léčen, nejen to čím je léčen.
- Mohu se pochopitelně mýlit a vše může být jinak 😊