

# Traitement antihémophilique et risque d'inhibiteurs chez l'hémophile A sévère : l'étude SIPPET démontre un avantage aux concentrés de facteur VIII d'origine plasmatisque sur les concentrés recombinants

**Christine Biron-Andréani**, Centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles, CHU Montpellier

**Isabelle Diaz**, Département d'hématologie biologique, CHU Montpellier

**Robert Navarro**, Centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles, département d'hématologie biologique, CHU Montpellier

**Jean-François Schved**, Centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles, département d'hématologie biologique, CHU Montpellier

Tirés à part : C. Biron-Andréani  
c-biron@chu-montpellier.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

*Lower inhibitor risk of plasma-derived factor VIII concentrates versus recombinant factor VIII concentrates in patients with severe haemophilia A : result from SIPPET study and comments*

Hémophilie A sévère, inhibiteurs, concentrés de FVIII plasmatiques, concentrés de FVIII recombinants

## Résumé

L'apparition d'un inhibiteur reste une complication redoutée du traitement de l'hémophilie A. La physiopathologie de cette complication est multifactorielle et complexe. Dans ce contexte, l'impact du type de facteurs antihémophiliques (FAH), plasmatique ou recombinant, est une question régulièrement débattue. Jusqu'en 2016, la littérature ne permettait pas de conclure. L'étude SIPPET, publiée en 2016, seule étude randomisée dans ce domaine, montre un risque d'apparition d'un inhibiteur, en cas d'utilisation de FAH

Pour citer cet article : Biron-Andréani C, Diaz I, Navarro R, Schved JF. Traitement antihémophilique et risque d'inhibiteurs chez l'hémophile A sévère : l'étude SIPPET démontre un avantage aux concentrés de facteur VIII d'origine plasmatisque sur les concentrés recombinants. *Hématologie* 2019 ; 25(2) : 93-99. doi : 10.1684/hma.2019.1461



plasmatiques, plus faible qu'en cas d'utilisation de FAH recombinants chez les patients hémophiles A sévères non préalablement traités. Cette publication a donné lieu à des controverses, mais l'analyse des données du registre France Coag, publiée en 2018, pour la population similaire, confirme la faible incidence d'inhibiteurs sous Factane<sup>®</sup>, d'origine plasmatique, en accord avec les conclusions de SIPPET. Lors de l'initiation d'un traitement prophylactique chez un enfant hémophile A sévère, les caractéristiques de la molécule, dont son immunogénicité, doivent être connues des médecins.

L'hémophilie A est une maladie héréditaire autosomale liée à l'X, due à un déficit en facteur VIII (FVIII) de la coagulation. La forme sévère correspond à un taux inférieur à 1 % et nécessite une prévention et un traitement du saignement, notamment articulaire, par perfusion du facteur déficitaire, chez des garçons très jeunes autour de l'âge d'acquisition de la marche. Grâce à la sécurisation extrême des facteurs antihémophiliques (FAH) actuels, qu'ils soient dérivés du plasma ou recombinants, le risque d'apparition d'un inhibiteur neutralisant le FVIII est désormais la préoccupation majeure de la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A non antérieurement traités (PUP, pour *previously untreated patients*). La présence d'un inhibiteur a des conséquences importantes sur la prise en charge, avec un risque hémorragique majoré, la mise en place d'alternatives thérapeutiques aux FAH devenus inefficaces, un retentissement sur la qualité de vie et un coût de traitement très élevé. L'incidence d'apparition d'un inhibiteur est d'environ 30 % durant les cinquante premiers jours d'exposition au médicament (JCPA). Si plusieurs facteurs de risque héréditaires et environnementaux du développement d'inhibiteurs sont connus, une des questions qui se sont posées durant ces vingt dernières années est l'influence du type de FAH utilisé lors de l'initiation du traitement : le risque de développement d'inhibiteur diffère-t-il entre concentrés de FVIII dérivés du plasma (pdFVIII) et concentrés recombinants (rFVIII) ?

Pour tenter de répondre, la littérature ne proposait, jusqu'en 2016, que des études observationnelles de cohortes, souvent rétrospectives, dont les résultats étaient contradictoires, à quoi s'ajoutaient quelques méta-analyses ou revues de la littérature. Ainsi, trois grandes études de cohortes suggéraient une réduction du risque avec les produits plasmatiques [1-3], trois autres (CANAL, RODIN et EUHASS) ne montraient aucune différence [4-6]. Plusieurs revues systématiques ou méta-analyses confortaient cette dernière observation : en 2010, sur 2 094 patients, Iorio *et al.* n'observait aucune différence significative, malgré un taux d'inhibiteurs « fort répondeurs » de 17,4 % (14,2-21,2) avec les rFVIII contre 9,3 % (6,2-13,7) avec les pdFVIII [7]. En 2012, Franchini *et al.*, regroupant les 800 patients de vingt-cinq études prospectives concluait lui aussi à l'absence de différence significative [8] ; les mêmes résultats étaient obtenus en 2015 dans la méta-analyse réalisée par Marcucci *et al.* [9].

En 2016, a été publiée l'étude SIPPET (pour *survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers*), première étude contrôlée randomisée – et à ce jour la seule – comparant l'incidence d'inhibiteurs lors des cinquante premières JCPA (ou des trois premières années) par pdFVIII *versus* rFVIII chez des PUP [10]. En 2018, l'analyse de la cohorte française PUP, initiée en 1994 et dont l'objectif principal était l'étude des facteurs de risque de survenue d'inhibiteurs alors qu'un seul FAH plasmatique était majoritairement utilisé [11, 12], a comparé l'incidence d'inhibiteurs entre ce pdFVIII et deux rFVIII utilisés sur la même période [13].

## L'étude SIPPET

L'étude SIPPET, initiée en 2010, est une étude contrôlée randomisée multicentrique internationale évaluant l'incidence d'inhibiteurs anti-FVIII chez des enfants de moins de 6 ans traités soit par pdFVIII soit par rFVIII. Entre 2010 et 2014, sur 303 patients sélectionnés en Inde (~30 %), Égypte (~30 %), Iran (~12 %), États-Unis (~7 %) et Italie (~4 %), 264 ont été randomisés et 251 PUP ont été analysés. Le protocole était original et devait essayer de réduire au maximum les biais de sélection et d'inclusion, en tenant compte des disponibilités différentes de produits suivant les pays. L'objectif en était de comparer, non des produits individuellement, mais des types de produit : plasmatique ou recombinant [10]. Pour cela, chacun des quarante-deux centres devait inclure un ou plusieurs groupes de deux patients. Pour chaque groupe, le premier patient recevait un traitement assigné par randomisation : pdFVIII ou rFVIII, le second recevant automatiquement le produit de l'autre groupe. Le produit utilisé était unique dans chaque pays : un seul pdFVIII et un seul rFVIII par pays, ceci en tenant compte des autorisations de distribution dans chaque pays. Cette étude a dû être interrompue prématurément, en mai 2015, suite à la recommandation par la World Federation of Hemophilia de ne pas traiter les PUP par des FAH préparés sur cellules BHK (Kogenate FS<sup>®</sup> et Helixate Nexgen<sup>®</sup>) du fait du résultat d'études observationnelles suggérant un risque d'inhibiteurs plus élevé avec ces produits [5, 12, 14]. Les résultats de SIPPET ont montré un taux global d'inhibiteurs de 26,8 % (IC95% : 4-35,2) avec les pdFVIII, contre 44,5 % (IC95% : 7-54,3) avec les rFVIII, soit un risque avec les rFVIII supérieur, de 87 %, à celui des pdFVIII (hazard ratio : 1,87 ; IC95% : 1,17-2,96). Cette différence s'observe également si l'on considère les seuls inhibiteurs « fort répondeurs », définis par un taux > 5 unités Bethesda : 18,6 % pour les pdFVIII contre 28,4 % pour les rFVIII (odd ratio 1,69 [95%IC : 0,96-2,98]).

## Les commentaires critiques publiés sur l'étude SIPPET

Les résultats de SIPPET, étude contrôlée randomisée, publiée dans une grande revue, auraient dû conduire à la formulation de recommandations de grade IA par les autorités de santé ou des sociétés savantes [15]. Ils ont surtout donné lieu à un débat critique dans un numéro de la revue *Haemophilia*, en 2017 [16-18]. Les principales critiques ont porté sur les populations, majoritairement non européennes et non américaines, la non-utilisation de FAH récents, le taux d'inhibiteurs, les modalités d'appariement et l'interprétation des résultats. Les deux premiers signataires (Peyvandi et Manucci) et le dernier (Rosendaal) de l'étude SIPPET ont répondu point par point aux critiques dans la même édition de la revue *Haemophilia* [19].

La lecture de l'étude SIPPET, des articles et des lettres qui en ont fait la critique et des réponses qui y ont été apportées appelle différents commentaires.

Il importe tout d'abord de rappeler que SIPPET constitue la première étude randomisée contrôlée dans un domaine, l'hémophilie – maladie rare suivant les critères de de l'Organisation mondiale de la santé – où ce type d'étude est quasi inexistant. Une telle étude ne pouvait à l'évidence qu'être multicentrique et internationale. Les trois pays où la majorité des sujets ont été recrutés, l'Inde, l'Égypte et l'Iran – ce qui est l'un des reproches formulés à l'encontre de SIPPET [16, 17] – sont reconnus par la World Federation of Haemophilia pour avoir largement amélioré la qualité des soins aux hémophiles, lesquels sont assurés par des équipes souvent formées dans les plus grands centres européens ou américains. Les contraintes qu'imposait l'étude, notamment administratives, ont par ailleurs rendu difficiles les inclusions dans des pays européens ou américains. Le but était de comparer l'incidence d'inhibiteurs dans les deux grands groupes de produits, plasmatiques et recombinants. Le protocole original, dans lequel chaque centre associait un patient randomisé, plasmatique ou recombinant, et un autre



affecté à l'autre groupe, permet de comparer individuellement des patients vivant dans un même environnement, pris en charge de la même façon par une même équipe ; un tel dispositif paraît de nature à éviter beaucoup plus de biais que la randomisation habituelle, de chaque patient par pays.

À aucun moment, les auteurs de SIPPET n'ont eu le projet résoudre le problème des inhibiteurs en utilisant exclusivement des dérivés plasmatiques, mais seulement de comparer l'incidence des inhibiteurs entre produits plasmatiques et recombinants. Ils obtiennent une réponse, significative pour les faibles taux d'inhibiteurs, tous évalués en laboratoire centralisé – méthodologie qui s'imposait pour un tel essai.

Une autre critique formulée à cet essai [16] est de ne pas avoir utilisé des produits plus récents ; elle est, elle aussi, discutable. Une telle étude nécessite du temps ; or, les traitements de l'hémophilie évoluent actuellement très vite, et ceux que l'on reproche à SIPPET de pas avoir employés n'étaient pas tous disponibles. Une étude initiée aujourd'hui s'exposerait aux mêmes critiques.

Curieusement, les auteurs des critiques adressées à SIPPET avancent qu'une étude randomisée est moins susceptible de répondre à une interrogation clinique qu'un faisceau d'arguments issus d'études, souvent rétrospectives ou de cohorte [18]. Si la médecine fondée sur les preuves (*evidence based medicine*) a ses limites, elle est la base des comparaisons thérapeutiques objectives et évite nombre de biais d'études observationnelles.

Il est également reproché [18] à SIPPET de ne pas déterminer s'il existe une différence d'incidence d'inhibiteurs parmi les différents rFVIII. Or, il n'était pas dans les objectifs de l'étude de répondre à cette question, qui demeure à ce jour non résolue, et le design de l'étude n'aurait à l'évidence pas permis d'étudier cette problématique.

La conclusion que Iorio donne à son article critique, si elle se formule sur le mode affirmatif, pose en réalité une véritable question : « *SIPPET, comme d'autres études avant elle, a bel et bien observé des différences d'immunogénicité. Néanmoins, ces résultats ne sont pas assez robustes pour être appliqués en pratique clinique.*<sup>1</sup> »

Dans l'hémophilie, comme dans tout autre domaine, un doute aussi fortement argumenté aurait dû conduire à appliquer le fameux « principe de précaution » ; telle n'a pas été la position des autorités de santé européennes.

Il faut ici faire une remarque importante : l'étude SIPPET, et cela n'a pas été suffisamment souligné, est une étude académique, qui a, certes, reçu des aides privées, mais n'a pas été menée par un industriel. Les biais qu'introduits le parrainage industriel d'essais cliniques ont été montrés dans la littérature [20]. Il est surprenant de constater que ce qui aurait dû être un avantage semble se retourner contre l'étude. L'indépendance des experts reste une des grandes questions de la science médicale.

## L'étude française, analyse des données du réseau France Coag

Du fait de la difficulté à conduire des études sur le risque d'apparition d'inhibiteurs chez des enfants très jeunes, nécessitant la mise en place de traitement rapide, les agences gouvernementales ont recommandé l'inclusion et le suivi des patients dans des registres nationaux. Ainsi dès 1994, le réseau français – renommé réseau France Coag (RFC) en 2003 – a mis en place une cohorte pour étudier les facteurs de risque génétiques et non génétiques de survenue d'inhibiteurs [11], et ce, alors qu'un pdFVIII était massivement utilisé : Factane<sup>®</sup> commercialisé par la société LFB. Les patients sélectionnés pour l'étude comparant la fréquence des inhibiteurs en fonction du FAH étaient des enfants ayant une hémophilie A sévère, PUP, puis traités initialement par le pdFVII ou un des deux rFVIII disponibles en France : Advate<sup>®</sup> et Kogenate Bayer<sup>®</sup>. L'analyse a porté sur les soixante-quinze premiers JCPA. Entre 2001 et 2016, 395 enfants ont été inclus, 131 recevaient Factane<sup>®</sup>,

137, Advate<sup>®</sup>, et 127 Kogenate Bayer<sup>®</sup>. Un inhibiteur a été identifié chez 121 patients, dont soixante-dix chez qui il était « fort répondeur ». L'incidence cumulée est de 12,7 % (95%IC : 7,7-20,6) avec Factane<sup>®</sup>, contre 20,4 % (95 %IC : 14-29,1) avec Advate<sup>®</sup> et 31,6 % (95%IC : 23,5-41,7) avec Kogenate Bayer<sup>®</sup>. Les résultats de cette étude observationnelle française, publiée en 2018, sont donc concordants avec ceux de l'étude SIPPET.

Préalablement à la publication des données françaises, la Coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles (CoMETH) avait souligné l'intérêt de l'étude SIPPET et la nécessité, dans le choix thérapeutique chez les PUP, d'inclure une stratification du risque de survenue d'inhibiteurs considérant tous les facteurs de risque dont le type de FAH [21].

De façon plus générale, en pratique clinique, les facteurs de risque d'apparition d'inhibiteurs, héréditaires et environnementaux, rapportés dans la littérature doivent être recherchés [22]. Deux sont en particulier des facteurs de risque majeurs :

– certains géotypes conduisant à une absence complète d'expression de la protéine FVIII tels que les larges délétions – inversions de l'intron 22 ou de l'intron 1 – et les mutations non-sens de la chaîne légère ; il a ainsi été suggéré de privilégier l'utilisation des rFVIII chez les patients à faible risque génétique. Cependant, Rosendaal *et al.* ont récemment classé 235 patients de l'étude SIPPET en fonction de leur géotype (197 à haut risque et trente-huit à faible risque), et ont observé :

- avec les pdFVIII, aucun inhibiteur dans le groupe faible risque, contre 31 % dans le groupe haut risque,
- avec les rFVIII, une fréquence équivalente dans les deux groupes : 43 et 47 % respectivement [23],

– les antécédents familiaux d'inhibiteur.

D'autres facteurs environnementaux ont été étudiés, notamment un traitement initial intense et un très jeune âge lors des premières injections. La vaccination et une infection concomitante à l'injection de FVIII ont par ailleurs été suspectées sans conclusion définitive. L'impact relatif de chacun des facteurs de risque environnementaux reste difficile à identifier.

Des scores à établir avant la mise sous traitement ont été proposés. À notre connaissance, leur utilisation en pratique clinique n'a pas encore été documentée dans la littérature.

Le principal avantage des pdFVIII, en dehors de leur immunogénicité moindre, est la structure de la molécule FVIII, qui, dans le concentré, est naturelle et non modifiée. Parmi les inconvénients, le risque théorique de transmission d'un contaminant issu du donneur doit être évoqué. Cependant, les progrès dans les méthodes d'inactivation des virus et autres pathogènes, l'amélioration des techniques de dépistage des virus lors des dons de sang et dans les pools de plasma ont considérablement amélioré la sécurité des concentrés de FAH, comme le montre l'absence de tout cas de transmission des virus de l'hépatite et du VIH depuis vingt-cinq ans. Le risque théorique vis-à-vis de pathogènes non encore identifiés persiste, mais à ce jour, aucun cas de contamination par agent transmissible non conventionnel à partir de concentré de FAH d'origine plasmatique n'a été rapporté. Autre désavantage pour les pdFVIII : du fait de l'origine du produit, des difficultés d'approvisionnement sont encore possibles. Enfin, les volumes à perfuser, plus importants pour les pdFVIII qu'avec les recombinants, peuvent être considérés comme un désavantage.

Pour les rFVIII, le risque de pénurie est pratiquement absent, du fait du mode de production et du nombre d'acteurs commercialisant ces produits. L'absence de

risque de maladie transmissible est un atout, même si le risque théorique d'une contamination *in process* de cette protéine modifiée persiste.

En conclusion, les concentrés de rFVIII semblent bien présenter une immunogénicité plus grande que les concentrés de pdFVIII, ce qui se traduit par une tendance à la limite du seuil de significativité pour le risque d'inhibiteurs dits « fort répondeurs ». Une telle conclusion, si elle n'est pas de nature à modifier totalement la pratique clinique devrait inciter à la prudence dans l'utilisation des concentrés de rFVIII chez les patients PUP. Cette question reste d'actualité, malgré l'arrivée de nouvelles approches thérapeutiques dans l'hémophilie : traitement des hémophiles avec inhibiteurs par emicizumab et, bientôt, extension des indications de ce produit aux hémophiles A sans inhibiteur, traitements par anticorps anti-TFPI, par oligonucléotides anti-antithrombines ou encore thérapie génique. Tous ces traitements ont démontré leur capacité à réduire le risque hémorragique chez les hémophiles A. Mais, à ce jour, le seul traitement ayant démontré sa capacité à prévenir l'arthropathie hémophilique est la prophylaxie précoce par concentrés de FAH. Chez le patient PUP, comme l'enfant jeune, les concentrés de FAH resteront encore quelque temps les produits à utiliser pour prévenir la complication fonctionnelle majeure de l'hémophilie. Dans un domaine où il n'existe aucune étude randomisée comparative entre les produits – et l'on peut craindre qu'il n'en existe jamais – et une seule étude randomisée comparative selon l'origine du produit, plasmatisque ou recombinant, la question posée reste d'importance. Le principe de précaution, si souvent invoqué, n'a-t-il aucune place ici ?

## Références

- [1] Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz W. Recombinant versus plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia* 2006 ; 12 : 102-6.
- [2] Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006 ; 107 : 46-51.
- [3] Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007 ; 13 : 149-55.
- [4] Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgård U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007 ; 109 : 4693-7.
- [5] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al., PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 231-9.
- [6] Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 2015 ; 113 : 968-75.
- [7] Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 1256-65.
- [8] Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ; 81 : 82-93.
- [9] Marcucci M, Mancuso ME, Santagostino E, et al. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUP with haemophilia A. A patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015 ; 113 : 958-67.
- [10] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 2054-64.
- [11] Calvez T, Biou M, Costagliola D, et al., Suivi Thérapeutique National des Hémophiles Group. The French haemophilia cohort: rationale and organization of a long-term national pharmacosurveillance system. *Haemophilia* 2001 ; 7 : 82-8.
- [12] Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014 ; 124 : 3398-408.
- [13] Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, et al., for FranceCoag Collaborators. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica* 2018 ; 103 : 79-189.
- [14] Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014 ; 124 : 3389-97.
- [15] Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). *Recommendation #243 on SIPPET (survey of inhibitors in plasma-product-exposed toddlers): results and recommendations for treatment products for previously untreated patients with hemophilia A* [Internet]. 2016. <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendation-On-SIPPET-Survey-of-Inhibitors-in-Plasma-Product-Exposed-Toddlers> (consulté en septembre 2018).
- [16] van den Berg HM, Pipe S, Ljung R. Plasma products do not solve the inhibitor problem. *Haemophilia* 2017 ; 23 : 346-7.



- [17] Fischer K, Blatny J. Do the SIPPET study results apply to the patients I treat? *Haemophilia* 2017 ; 23 : 348-9.
- [18] Iorio A. Research and policy implications of a recently published controlled study in previously untreated haemophilia patients at high risk of inhibitor development. *Haemophilia* 2017 ; 23 : 350-2.
- [19] Peyvandi F, Mannucci PM, Palla R, Rosendaal FR. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. *Haemophilia* 2017 ; 23 : 353-61.
- [20] Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ* 2017 ; 356 : 6770.
- [21] Lebreton A, Castet S, Falaise C, Rugieri L, Schved JF, Wibaut B. After the Sippet study: position paper of the CoMETH, the French society of haemophilia. *Haemophilia* 2018 ; 24 : e55-7.
- [22] Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thromb Research* 2018 ; 168 : 20-7.
- [23] Rosendaal FR, Palla R, Garagiola I, Mannucci PM, Peyvandi F for the SIPPET Group. Genetic risk stratification to reduce inhibitor development in the early treatment of hemophilia A: a SIPPET analysis. *Blood* 2017 ; 130 : 1757-59.

<sup>1</sup> « I do believe a differential immunogenicity was observed in SIPPET and other studies. . . However the evidence is not robust enough for direct clinical application. »