





Référentiel national de bon usage des Facteurs IX

 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : Facteur IX de coagulation plasmatique MONONINE® ZLB BEHRING BETAFACT® LFB BIOMEDICAMENTS OCTAFIX® OCTAPHARMA	
	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : Facteur IX de coagulation recombinant BENEFIX® WYETH	
 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	Version : 1 Date : juin 2008 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : PIH

I. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situations temporairement acceptables

Protocoles thérapeutiques temporaires

- Induction d'un état de tolérance immune dans l'hémophilie B

III. Situations non acceptables

Sans objet

NB : Une situation est considérée comme faisant partie de l'AMM :

- Prévention et traitement des accidents hémorragiques en situation chirurgicale et obstétricale chez les conductrices d'hémophilie B à taux bas de facteur IX

Par ailleurs, la perfusion continue correspond à une modalité d'administration dans l'indication définie par l'AMM ; elle n'a donc pas lieu d'apparaître dans les référentiels de bon usage hors-AMM

FACTEURS IX

Induction d'un état de tolérance immune

sous réserve qu'elle soit conduite par un centre de traitement de l'hémophilie, et que le patient soit inclus, soit dans un essai clinique (international ou national), soit dans le registre national mis en place par le Centre de Référence Hémophilie.

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il est nécessaire d'informer le patient de ce que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration

Les posologies de facteur IX sont définies selon les mêmes modalités que celles proposées pour l'hémophile A (cf. ci-dessous).

Les modalités de surveillance biologique et les critères de succès sont les mêmes que pour l'hémophilie A. La seule différence concerne la recherche et le titrage de l'inhibiteur, avec un temps d'incubation du mélange plasma normal + plasma testé qui n'est que de 30 minutes à 37° au lieu de 2 heures.

A quel moment débiter une induction de tolérance immune (ITI) ?

- L'ITI doit être débutée aussi rapidement que possible après la détection de l'inhibiteur. Dans la majorité des cas, le moment le plus favorable est celui de la réponse primaire, quel que soit le titre de l'inhibiteur.
- Lors d'une réponse immune secondaire, il est recommandé de différer l'ITI si le titre de l'inhibiteur est > 10 UB, jusqu'à ce que celui-ci retombe en dessous de 10 UB.

Avec quel FIX faut-il initier une ITI ?

- Tous les types de concentrés de FIX sont susceptibles d'induire avec succès une tolérance immune. Cependant, l'ITI doit préférentiellement être initiée avec le concentré de FIX qui avait été choisi pour traiter le patient et sous lequel le patient a développé l'inhibiteur.

A quelles posologies faut-il initier une ITI ?

- Chez l'enfant faible répondeur avec un titre d'inhibiteur de 0,6 à 5 UB, un traitement régulier, avec des doses comprises entre 50 UI/kg 3 fois par semaine et 200 UI/kg/jour, est suggéré; si le titre devient supérieur à 5 UB, les modalités proposées pour les forts répondeurs sont applicables.
- Chez le fort répondeur et en l'absence d'étude prospective et randomisée, on ne peut recommander aucun régime spécifique. Cependant, le titre historique de l'inhibiteur, considéré comme l'un des meilleurs facteurs prédictifs, est un élément d'orientation.
- Le régime "faibles doses", 3 fois par semaine, est proposé pour de très jeunes patients avec un titre maximum d'inhibiteur < 40 UB.

- Quel que soit l'âge du patient, si le pic historique de l'inhibiteur est > 200 UB, un régime "fortes doses" peut être proposé.
- Si le pic historique de l'inhibiteur est > 50 UB et < 200 UB, et le titre à l'initiation < 10 UB, les différents régimes semblent donner des issues comparables, mais avec un délai d'autant plus long que la posologie en UI/kg/jour est faible.
- Si le pic historique de l'inhibiteur a été > 50 UB et < 200 UB, et le titre à l'initiation de l'ITI > 10 UB, des posologies > 50 UI/kg/jour augmentent les chances de succès.

Quelles modalités d'administration ?

- La voie veineuse périphérique est recommandée chaque fois que possible. Les régimes "fortes doses" peuvent imposer une voie veineuse centrale, d'autant plus que toute interruption de l'ITI doit être évitée puisqu'elle peut conduire à l'échec.

Quelle surveillance ?

- Durant l'ITI, le titre de l'inhibiteur doit être évalué au minimum tous les mois jusqu'à ce que l'inhibiteur anti-FIX ne soit plus détectable. A ce stade, la récupération du FIX injecté doit être déterminée tous les mois jusqu'à normalité. Lorsque le régime est devenu prophylactique, la demi-vie doit être mesurée, à 72 heures d'une injection, et tous les 3 mois jusqu'à normalité.

Réduction progressive des doses

- Après disparition de l'inhibiteur et obtention d'une récupération normale, une réduction progressive des doses est appliquée aux régimes "fortes doses" ou "doses intermédiaires" journalières, avec des paliers mensuels. Le schéma suivant, 100 UI/kg/jour, puis 50 UI/kg/jour, puis 50 UI/kg tous les 2 jours, puis régime prophylactique 3 fois par semaine pendant au moins 1 an, est proposé, mais doit être adapté au cas par cas et selon les résultats des contrôles biologiques.

Contre-indication

Hypersensibilité à l'un des constituants.

Sécurité d'emploi et mises en garde (cf RCP)

Des réactions allergiques de type hypersensibilité peuvent survenir.

Traitement associé

Aucune interaction médicamenteuse connue à ce jour.

Grossesse et allaitement

L'hémophilie B étant très rare chez les femmes, on ne dispose pas de données sur l'utilisation du facteur IX pendant la grossesse. Par conséquent, il faut évaluer le bénéfice de l'utilisation de facteur IX au cours de la grossesse par rapport au risque pour la mère et l'enfant. Les facteurs IX ne seront prescrits pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

- Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans.

2. ARGUMENTAIRE

Le développement d'inhibiteurs est la complication la plus fréquente du traitement substitutif par fractions coagulantes chez les hémophiles. L'induction d'une tolérance immune chez les hémophiles constitutionnels ayant développé des inhibiteurs consiste à administrer des perfusions de facteur IX à hautes doses jusque disparition des anticorps anti-facteur IX.

Selon les données descriptives de 2005 du réseau FranceCoag, il existe environ 4000 patients hémophiles en France. Environ 450 d'entre eux (11%) ont développé des inhibiteurs au cours de leur prise en charge. Les patients porteurs d'hémophilie A sévère sont les plus à risque de développer un inhibiteur (environ 25%) suivis des patients porteurs d'hémophilie A modérée et d'hémophilie B sévère (environ 7%).

Les recommandations britanniques (UKHCDO ; 2006), espagnoles (Haya, 2001), allemandes (Brackmann ; 1999), italiennes (Gringeri ; 2005) ainsi que des revues de la littérature (Paisley, 2003 ; Kreuz, 2003 ; Mariani, 2003 ; DiMichele, 1998 ; Nilsson, 1993 ; Wight 2003) rejoignent les conclusions du rapport Afssaps (2006) sur le développement des inhibiteurs et la prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. Ce rapport indique qu'il faut envisager l'induction d'une tolérance immune (ITI) chez tout patient ayant une hémophilie B sévère avec inhibiteur anti-FVIX confirmé. Le niveau de preuve repose sur des études non comparatives.

Trois registres concentrent les principales données: "The International Immune Tolerance Registry" (IITR), "The German registry of immune tolerance treatment", "The North American Immune Tolerance Registry" (NAITR). Ils ont permis de recueillir des données chez plus de 500 patients traités pour induction de tolérance immune, certains patients étant inscrits dans plusieurs registres.

Selon les recommandations émises au Royaume-Uni et l'Afssaps (rapport 2006), les hémophiles B avec inhibiteurs doivent être pris en charge et traités de la même façon que les hémophiles A.

Toutefois, la réponse à l'ITI apparait moins bonne que dans l'hémophilie A, et la décision d'un tel traitement doit donc être argumentée. De plus, l'administration de facteur IX lors d'une ITI peut être compliquée par des réactions anaphylactiques associées parfois à des manifestations thrombotiques ou à un syndrome néphrotique. Par conséquent, la décision d'initier une tolérance immune chez un hémophile B doit être argumentée dans chaque cas.

L'utilisation d'un protocole de tolérance immune avec de fortes doses de FIX, associé à une immuno-adsorption de l'anticorps si le titre initial est > 10 UB, à des immunoglobulines IV et à du cyclophosphamide (protocole type Malmö), permettrait une meilleure efficacité de l'ITI et de réduire le risque de syndrome néphrotique.

En conclusion, l'induction d'un état de tolérance immune est une situation temporairement acceptable, sous réserve qu'elle soit conduite par un centre de traitement de l'hémophilie, et que le patient soit inclus, soit dans un essai clinique (international ou national), soit dans le registre national mis en place par le Centre de Référence Hémophilie.

Registre national

L'établissement et la coordination du registre national de suivi des inductions de tolérance immune sont assurés par le Centre de Référence Hémophilie, avec la collaboration des centres spécialisés dans le traitement de l'hémophilie (centres de compétence).

Il est prévu que ce registre national puisse être compatible avec l'infrastructure du Réseau FranceCoag - RFC - (InVS).

Le document de recueil d'informations est à demander à l'adresse mail suivante : CRMH@chu-lyon.fr.

Pour l'inclusion des patients dans le registre national « Tolérance Immune », contacter :

- Pr Jenny GOUDEMAND
Hôpital Cardiologique - CHRU - Laboratoire d'Hématologie
Boulevard du Professeur J. Leclercq
59037 LILLE CEDEX
Tél. : 03.20.44.48.45
e.mail : j-goudemand@chru-lille.fr

- Pr Hervé CHAMBOST
Hôpital La Timone
Service d'Hématologie Pédiatrique - Centre d'Hémophiles
Boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE CEDEX 09
Tél. : 04.91.38.67.84 (secrétariat)
e.mail : herve.chambost@ap-hm.fr

- Dr Chantal ROTHSCHILD
Centre de Traitement des Hémophiles F. Josso
Hôpital Necker Enfants Malades
147 rue de Sèvres
75015 PARIS
Tél. : 01.44.49.52.73 (secrétariat)
e.mail : chantal.rothschild@nck.aphp.fr

- Dr Thierry LAMBERT
Centre de Traitement de l'Hémophilie
Hôpital Bicêtre
78 rue du Général Leclerc
94270 LE KREMLIN BICETRE
Tél. : 01.45.21.21.97 (secrétariat)
e.mail : thierry.lambert@bct.aphp.fr

- **Coordonnateur** : Pr Claude NEGRIER
Groupement Hospitalier Edouard Herriot
Centre Régional de Traitement des Hémophiles/Unité Hémostase Clinique
69003 LYON
Tél: 04.72.11.73.38
e.mail : claude.negrier@chu-lyon.fr

Comité scientifique *ad hoc* Tolérance Immune

Un comité scientifique *ad hoc*, sous l'égide du Centre de Référence Hémophilie est mis en place, afin de répondre aux situations suivantes :

- en cas de facteurs de mauvais pronostic, la décision d'induction de tolérance immune sera prise après concertation du comité scientifique *ad hoc* ;
- la décision d'interrompre une induction de tolérance immune sera prise après concertation du comité scientifique *ad hoc*, qui évaluera avec le(s) praticien(s) l'opportunité d'une éventuelle modification du protocole thérapeutique (augmentation des doses de FIX injecté, modification du rythme des injections, voire changement de produit). L'interruption de traitement pourra être envisagée dans les circonstances suivantes :
 - réaction allergique grave au facteur IX,
 - échec au terme d'une induction de tolérance immune bien conduite pendant plus de 24 mois,
 - non-observance du traitement conduisant à une administration trop irrégulière de FIX.

Effet des facteurs IX dans l'induction de tolérance immune

Auteurs	Posologie	Critères d'évaluation et résultats
<i>The North American Immune Tolerance Registry (NAITR)</i> DiMichele (2002) Cohorte 1993-1999 n=16	4 régimes de doses différents	Succès : 45% (n=5/16) - titre ≤1% : - OU ½ vie facteur nale - OU conversion de fort à faible répondeur Réactions allergiques (n=10/16 ; 62.5%) Syndrome néphrotique (n=3/16 ; 18%)

Auteurs	Posologie	Critères d'évaluation et résultats
<i>The German registry of immune tolerance treatment</i> Lenk (1999; 2000) Cohorte 1993-1999 n=4		- Succès : 25% (n=1/4) - Succès : ITT à terme + taux + ½ vie FIX n ^{aux} .
Freiburghaus (1999) n=7	Protocole de Malmö	Succès : 85.7% (n=6/7) Succès : taux FIXnal + ½ vie FIX nale + pas de réponse anamnétique
Suzuki (2003) n=1 ; nourrisson de 10 mois	Dose initiale faible de FIX puis bolus	Succès Réponse insuffisante initiale puis éradication complète des inhibiteurs après un bolus de FIX Hémorragie intracérébrale
Soto (2004) n=1	FIX 40-50 UI/kg/jour (1000 UI *3/semaine)	Succès - Complications hémorragiques mineures, infections de cathéters
Tengborn (1998) n=2	Protocole de Malmö	Echec : n=2/2
Nilsson (1995) n=3	Protocole de Malmö	Succès : n=2/3

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1993.

1. Afssaps. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophilies traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante, 2006. <http://afssaps.sante.fr/htm/5/indrap.htm>
2. Berntop E. The Malmö immune tolerance experience in hemophilia B. *Haematologica* 2003; 88: 71-74.
3. DiMichele DM, Kroner BL; North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost.* 2002 Jan; 87(1):52-7.
4. DiMichele DM. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia* 2002; 8: 280-287.
5. DiMichele DM, Kroner BL. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) 1993-1997: current practice implications. *ISTH Factor VIII/IX Subcommittee Members. Vox Sang.* 1999; 77 suppl 1: 31.32.
6. Ehrenforth. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-598.
7. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia.* 1999 Jan; 5(1):32-9.
8. Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2005 Nov; 11(6):611-9.
9. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006 Jun; 133(6):591-605.
10. Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Kelling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia centre doctors' organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000; 111: 78-90.
11. Hay CR; The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) inhibitor guidelines. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32 Suppl 1:19-21.
12. Hay C, Recht M, Carcao M, Reipert B. Current and future approaches to inhibitor management and aversion. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Jun;32 Suppl 2:15-21.
13. Haya S, Lopez MF, Aznar JA, Battle J; Spanish Immune Tolerance Group. Immune tolerance in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia.* 2001 Mar; 7(2):154-9.

14. Immune tolerance in hemophilia and the treatment of hemophiliacs with an inhibitor. Proceedings of the third Workshop on "Immune Tolerance in Hemophilia and the treatment of Hemophiliacs with an inhibitor" Palermo, Italy; October 7-9, 1999. *Haematologica* 2000; 85 (suppl): 1-116.
15. Lenk H; ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia--1999 update. *Haematologica*. 2000 Oct; 85(10 Suppl):45-7.
16. Lenk H. The German National Immune Tolerance Registry, 1997 update. Study Group of German Haemophilia Centres. *Vox Sang* 1999; 77 suppl 1: 28-30.
17. Ljung. Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet*. 1992; 339: 1550.
18. Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost* 1994; 72: 155-158.
19. Mariani G, Kroner B. International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang*. 1999;77 Suppl 1:25-7.
20. Nilsson. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. *Thromb Haemost* 1993; 70: 56-59.
21. Nilsson IM, Berntorp E, Rickard KA. Results in three Australian haemophilia B patients with high-responding inhibitors treated with the Malmö model. *Haemophilia* 1995; 1: 59-66.
22. Soto I, Vicente JM, Corte JR, Urgell7s MF, Pinto CR. Successful induction of immune tolerance with FIX recombinant in a patient with haemophilia B with inhibitor. *Haemophilia* 2004; 10: 401-404.
23. Suzuki N, Watanabe J, Kudoh T, Hori T, Hatakeyama N, Mizue N, Oda T and Tsutsumi H. Successful induction of immune tolerance in a patient with haemophilia B with inhibitor. *Haemophilia* 2003; 9: 340-342.
24. Tengborn L, Berntop E. Continuous infusion of factor IX concentrate to induce immune tolerance in two patients with haemophilia B. *Haemophilia* 1998; 4: 56-59.

Groupe de travail

Pr SIE Pierre, Président du groupe de travail, hémophilologue, Toulouse
 Dr BORG Jeanne-Yvonne, hémophilologue, Rouen
 Dr BOREL-DERLON Annie, hémophilologue, Caen
 Mme CHAMOUARD Valérie, pharmacien, Lyon
 Dr FISCHER Anne-Marie, biologiste, Paris

Pr GOUDEMANT Jenny, hémophilologue, Lille
 Pr GRUEL Yves, hémophilologue, Tours
 Pr NEGRIER Claude, hémophilologue, Lyon
 Mme RATIGNIER Christelle, Afssaps
 Dr ROTHSCHILD Chantal, hémophilologue, Paris

Groupe de lecture

Dr BEURRIER Philippe, Angers
 Dr BIRMAN David, Nevers
 Dr CHAMBOST Hervé, Marseille
 Dr CLAYSENS Ségolène, Toulouse
 Dr DIRAT Gérard, Osseja
 Dr FARADJI Albert, Strasbourg
 Dr GAILLARD Solange, Limoges
 Dr GAY Valérie, Chambéry

Dr HASSOUN Abel Alain, Montmorency
 Dr GUERIN Viviane, bordeaux
 Dr LORENZINI Jean-Louis, Dijon
 Dr MONPOUX Fabrice, Nice
 Dr PEYNET Jocelyne, Le Chesnay
 Dr PLOUVIER Emmanuel, Besançon
 Pr POLACK, Grenoble
 Dr TARRAL Elaine, Le Mans

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
 Pr AULAGNER Gilles, représentant des Hospices Civils de Lyon
 Mme BONGRAND Marie-Claude, représentante des pharmaciens de CHU, Marseille
 Dr CASTOT Anne, Afssaps
 Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
 Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
 Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, représentante des pharmaciens de CHU, Poitiers
 Dr FERY-LEMONIER Elisabeth, représentante de la Juste prescription, Paris

Pr LAVILLE Maurice, représentant des Hospices Civils de Lyon
 M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
 Dr MONTAGNIER Catherine, représentante de la Juste prescription, Paris
 Mme PIVOT Christine, représentant des Hospices Civils de Lyon
 Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
 M. ROPERS Jacques, Afssaps
 Dr ROSENHEIM Michel, médecin de santé publique, Paris
 Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 14 juin 2007 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés- abstracts

DiMichele DM, Kroner BL; North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost.* 2002 Jan; 87(1):52-7.

The North American Immune Tolerance Registry was initiated to study of immune tolerance (ITT) in Canada and the United States with respect to: 1) therapeutic regimens in use for haemophilia A (HA) and B (HB) inhibitor patients; 2) therapeutic outcomes; 3) potential predictors of successful outcome and 4) complications of therapy. Data on 188 ITT courses was collected by questionnaire from 60 haemophilia centers from 1993-99. Among the completed courses, the overall success rate was 70% (115/164) for all HA and 31% (5/16) for all HB. Outcome parameters noted to be predictive of ITT success for all HA were 1) pre-ITT induction ($p = 0.003$), 2) ITT peak ($p = 0.007$) and 3) historical pre ITT peak ($p = 0.04$) inhibitor titres. An inverse correlation between total daily dose (units/kg/day) and success: (80% with under 50; 71% with 50-99; 73% with 100-199; and 41% with $> \text{ or } = 200$, $p = 0.01$) was found. Outcome predictors were not evaluable for HB, although adverse reactions to therapy, including nephrotic syndrome, and access complications were more common among failed courses. Infection most often complicated the use of access catheters. These results are discussed within the context of the international ITT registry and upcoming prospective ITT study.

Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia.* 2002 May;8(3):280-7.

The good quality of life now anticipated by individuals with haemophilia A and B can be drastically altered by the unpredictable development of an inhibitor, a polyclonal high-affinity IgG antibody directed against factor VIII or IX. This paper discusses our current state of knowledge about inhibitors within the context of: (1) the extent and nature of the problem, including its incidence and prevalence, diagnostic options, and the characteristics of the individual immunologic response; (2) possible underlying aetiological factors, both inherited and situational; and (3) existing and future therapeutic options for both the interim treatment of haemorrhage and the ultimate restoration of normal clotting factor recovery and survival. Current and future strategies for immune tolerisation are also reviewed.

DiMichele DM, Kroner BL. ISTH Factor VIII/IX Subcommittee Members. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) 1993-1997: current practice implications. *Vox Sang.* 1999;77 Suppl 1:31-2.

Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Gungor T, Krackhardt B, Kornhuber B. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet.* 1992 Mar 7;339(8793):594-8.

The development of factor VIII:C inhibitors remains one of the most serious complications of repeated transfusion in patients with haemophilia A. The proportion of patients affected has been reported to range from 3.6% to 25%, but these figures have been derived mainly from retrospective data and from total numbers of known haemophiliacs instead of number at true risk. The assessment here is based on a prospective study, started in 1976, on the incidence of inhibitor development in haemophiliacs born after 1970 whose FVIII or FIX activity was 5% or less, and who had received replacement therapy at least once. 46 of 63 children with haemophilia A and 13 of 17 with haemophilia B fulfilled the enrollment criteria. Inhibitors developed only in haemophilia A patients who had previously been treated with FVIII products--inhibitor concentrations were high in 12 and low in 3. Inhibitors developed in 24% (15/63) of all haemophilia A patients, and in 52% (14/27) of those with severe disease. The incidence of inhibitor development for all haemophilia patients was 39.1 per 1000 patient-years of observation. All inhibitors were first detected when patients were aged 0.08-5.2 years. The cumulative risk was 33% at age 6 years. The findings indicate that previous reports have underestimated the risk of acquiring FVIII inhibitors. Prospective, standardised studies, especially in children, are needed for the assessment of the true risk of this complication.

Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995. *Haemophilia.* 1999 Jan; 5(1):32-9.

The ultimate goal in the treatment of haemophilia patients with inhibitors is to eradicate permanently the inhibitor and induce tolerance. Here we summarize our experience at the Malmo centre regarding tolerance induction according to the Malmo Treatment Model. The protocol includes immunoabsorption if needed, neutralization of inhibitor and replacement with factor concentrates, cyclophosphamide intravenously for 2 days (12-15 mg kg⁻¹ bw) and then orally (2-3 mg kg⁻¹ bw) for an additional 8-10 days and intravenous gammaglobulin daily at dosages of 0.4 g kg⁻¹ bw for 5 days. This protocol has been applied in 23 haemophilia patients with inhibitors, 16 haemophilia A patients and seven haemophilia B patients. Altogether 36 attempts have been made to induce tolerance. Ten of the 16 haemophilia A (62.5%) and 6/7 patients with haemophilia B (86%) became tolerant after the treatment. The chances of success or failure are roughly equal, if the series is considered in a historical perspective. The data showed that the chances of success in tolerance

induction with the Malmo protocol were best in those patients with low inhibitor titres, with relatively low historical inhibitory peak and with a long interval since the previous replacement therapy. This was especially true where no inflammatory state was present at the start or during tolerance induction. The advantage with this method compared to the high-dose regimen is that in the successful cases tolerance can be achieved within 3-4 weeks.

Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2005 Nov; 11(6):611-9

The Italian Association of Haemophilia Centres reviewed and finally approved in November 2004 the new Italian Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with clotting factor inhibitors. The recommendations have been based on the identification of levels of clinical evidence derived from the systematic review carried out in 2003 by the School of Health and Related Research, the University of Sheffield, UK, and further integrated by clinical studies published from 2003 to 2004. The Italian guidelines consist of six major domains concerning inhibitor definition, epidemiology, risk factors, diagnosis, inhibitor eradication, management of bleeding episodes, in patients with congenital and acquired coagulation disorders, with 121 statements, 59 synthesis and 54 recommendations. We report here recommendations and open issues concerning the diagnosis and monitoring of inhibitors, inhibitor eradication and the management of bleeding in patients with haemophilia A and B.

Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006 Jun;133(6):591-605.

The revised UKHCDO factor (F) VIII/IX Inhibitor Guidelines (2000) are presented. A schema is proposed for inhibitor surveillance, which varies according to the severity of the haemophilia and the treatment type and regimen used. The methodological and pharmacokinetic approach to inhibitor surveillance in congenital haemophilia has been updated. Factor VIII/IX genotyping of patients is recommended to identify those at increased risk. All patients who develop an inhibitor should be considered for immune tolerance induction (ITI). The decision to attempt ITI for FIX inhibitors must be carefully weighed against the relatively high risk of reactions and the nephrotic syndrome and the relatively low response rate observed in this group. The start of ITI should be deferred until the inhibitor has declined below 10 Bethesda Units/ml, where possible. ITI should continue, even in resistant patients, where it is well tolerated and so long as there is a convincing downward trend in the inhibitor titre. The choice of treatment for bleeding in inhibitor patients is dictated by the severity of the bleed, the current inhibitor titre, the previous anamnestic response to FVIII/IX, the previous clinical response and the side-effect profile of the agents available. We have reviewed novel dose-regimens and modes of administration of FEIBA (factor VIII inhibitor bypassing activity) and recombinant activated FVII (rVIIa) and the extent to which these agents may be used for prophylaxis and surgery. Bleeding in acquired haemophilia is usually treated with FEIBA or rVIIa. Immunosuppressive therapy should be initiated at the time of diagnosis with Prednisolone 1 mg/kg/d +/- cyclophosphamide. In the absence of a response to these agents within 6 weeks, second-line therapy with Rituximab, Ciclosporin A, or other multiple-modality regimens may be considered.

Hay CR; The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) inhibitor guidelines. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32 Suppl 1:19-21.

The UKHCDO inhibitor guidelines address the diagnosis and management of patients with haemophilia A, haemophilia B and acquired haemophilia. Recommendations are based on best current practice as reflected in the published evidence base. Many current treatment strategies are based on uncontrolled observations highlighting the need for well designed controlled studies. Copyright 2002 S. Karger AG, Basel.

Hay C, Recht M, Carcao M, Reipert B. Current and future approaches to inhibitor management and aversion. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Jun;32 Suppl 2:15-21.

Immune tolerance induction (ITI) is the most common approach used to eliminate inhibitors that develop in hemophilia A patients following exposure to factor (F) VIII therapy. ITI generally requires ongoing long-term exposure to factor replacement therapy using FVIII or FIX. Although plasma-derived products have been the mainstay of ITI therapy in the past, recent data indicate that high-purity (i.e., recombinant) rFVIII products are probably equally effective. For patients who have failed to respond to ITI treatment, or for those at high risk to do so, immunosuppressive therapy may be helpful. Rituximab has demonstrated a possible clinical benefit in hemophilic and nonhemophilic patients developing FVIII inhibitors, but benefit in those with congenital hemophilia and inhibitors has not been established and more extensive clinical studies are needed. More recently, research on reducing the incidence of inhibitor development has included mutagenizing key epitopes of the FVIII antigenic molecule to alter its immunogenicity without affecting biological activity, as well as induction of tolerance by gene therapy with immunodominant A2 and C2 domains of FVIII presented by B cells as immunoglobulin fusion proteins.

Haya S, Lopez MF, Aznar JA, Batlle J; Spanish Immune Tolerance Group. Immune tolerance in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia*. 2001 Mar;7(2):154-9.

We present a retrospective study of immune tolerance treatment (ITT) carried out in 42 Spanish haemophilic patients. Most of the patients were high responders (39/42), with a median maximum titre of 67 Bethesda units (BU) (range 6-2984). The median inhibitor titre at the start of the ITT was 11 BU (range 1-256 BU) and the median age of the patients was 7 years (range 0-57). The mean factor dosage was 140 IU kg bodyweight⁻¹ day⁻¹ (range 25-500). In most of the ITTs, plasma-derived factor concentrate of intermediate and high purity was used. The inhibitor was eradicated in 26/38 (68%) of the patients who completed the treatment and two patients changed their status from high to low responders. Multivariate logistic regression analysis showed that three significant variables were associated with the highest probability of success: (i) the use of low factor doses for ITT (≤ 100 IU kg⁻¹ day⁻¹); $P = 0.0106$; 95% CI 0.000289-0.342; (ii) a titre of < 10 BU at start of ITT ($P = 0.0286$; 95% CI 0.00253-0.7189) and (iii) a lower maximum titre ($P = 0.0214$; 95% CI 0.98-0.9994).

Lenk H. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia--1999 update. ITT Study Group. *Haematologica*. 2000 Oct; 85(10 Suppl):45-7

As of 1999, the German registry of immune tolerance treatment in hemophilia has received reports on 146 patients who have undergone this therapy from 25 hemophilia centers. In 16 of the reported patients treatment is ongoing. Therapy has been completed in 126 patients of all groups with hemophilia A; most of them are children. In 78.6% of hemophilia A patients full success was achieved, 8.7% finished with partial success, and in 12.7% ITT failed. Statistical analysis demonstrates that interruptions of therapy have a negative influence on success. The inhibitor titer has the highest predictive value for success or failure of therapy. A high maximum titer as well as a high titer at start of treatment were related to a low success rate. Other variables such as exposure days and time interval between inhibitor detection and start of ITT were not statistically significant. Four patients with hemophilia B have also completed therapy, only one of them with success.

Ljung R, Petrini P, Lindgren AC, Tengborn L, Nilsson IM. Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet*. 1992 Jun 20;339(8808):1550.

Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost*. 1994 Jul;72(1):155-8.

40 Hemophilia Centers from the USA, Canada, Europe and Japan referred to the International Registry 204 patients with haemophilia A, treated by Immune Tolerance (IT) Protocols over the past two decades because of the presence of an inhibitor to FVIII. 82% of the patients were high responders, while IT was started with low levels of inhibitor (< 10 BU) in most (57.3%) of the cases. 69 patients (33.8%) were given the highest FVIII dosage (≥ 200 IU/kg/day), 71 (34.8%) intermediate dosages (50- < 200) and 64 (31.4%) the lowest dosages (< 50). Of 158 patients persevering with treatment long enough to judge the outcome thereof, 107 (67.7%) achieved tolerance, 12 (7.6%) had a partial response, while 39 (24.7%) did not respond. Multivariate logistic regression analysis showed that two variables were independently associated with the highest probability of success: the use of high dose protocols (≥ 100 IU/kg/day) ($p < .0001$) and the presence of low levels of inhibitor (< 10 BU) at enrollment ($p = .004$). The Kaplan-Meier inhibitor-free survival curve showed that tolerance is longlasting: only 1 out of 107 patients relapsed and the longest documented tolerant patient has been inhibitor-free for 16 years. 129 hemophiliacs were HIV Ab-negative at enrollment; of the 118 HIV-screened after the treatment, 18 (13.9%) were found to be HIV Ab-positive. IT can indeed modify the natural history of inhibitors to FVIII in hemophilia.

Mariani G, Kroner B. International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang*. 1999;77 Suppl 1:25-7.

Nilsson IM, Berntorp E, Freiburghaus C. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. *Thromb Haemost*. 1993 Jul 1;70(1):56-9.

Soto I, Vicente JM, Corte JR, Urgelles MF, Pinto CR. Successful induction of immune tolerance with FIX recombinant in a patient with haemophilia B with inhibitor. *Haemophilia*. 2004 Jul;10(4):401-4

We describe successful induction of immune tolerance in a 12-month-old patient with severe haemophilia B and low-titre and low response antifactor IX inhibitor at 5 Bethesda Unit (BU). Immune tolerance induction (ITI) was started with recombinant factor (rFIX) at 40-50 U kg⁻¹ day⁻¹ (1000 U three times per week) and 2 years after the beginning of therapy the inhibitor had been reduced to undetectable values. As complications, which appeared during the ITI, the patient presented minor haemorrhagic complications, which remitted following the administration of rFVIIa, and recurring infections of the catheter, requiring the withdrawal and subsequent placement of a new catheter.

Suzuki N, Watanabe J, Kudoh T, Hori T, Hatakeyama N, Mizue N, Oda T, Tsutsumi H. Successful induction of immune tolerance in a patient with haemophilia B with inhibitor. *Haemophilia*. 2003 May;9(3):340-2.

We describe successful induction of immune tolerance (IT) in a 10-month-old boy with severe haemophilia B. Urticaria developed soon after starting prophylactic treatment and was associated with an inhibitor at 7 Bethesda units mL(-1). Initially, we tried low dose factor IX therapy to induce IT with only a transient effect. The patient experienced an intracranial haemorrhage. A simple bolus dose of FIX eradicated the inhibitor. Thereafter he has been free from inhibitor and nephrotic syndrome for more than 5 years, although he receives FIX three times a week.

Tengborn L, Berntorp E. Continuous infusion of factor IX concentrate to induce immune tolerance in two patients with haemophilia B. *Haemophilia*. 1998 Jan;4(1):56-9.

Two patients with haemophilia B and high-responding inhibitor to factor IX were subjected to immune tolerance induction according to the Malmo protocol, including high dosage of factor IX, cyclophosphamide and intravenous gammaglobulin. In one of the patients the treatment was preceded by extracorporeal protein A adsorption. Both patients had previously been subjected to immune tolerance induction without success and as an attempt to improve the tolerance induction regimen and lower cost, factor IX was given as continuous infusion, with a dose of around 300 units per kg body weight daily for 3 weeks. The inhibitor level declined in one of the patients but tolerance was not achieved. In the second patient the inhibitor level remained high. Despite the failure of the treatment in these two cases, we propose that the constant antigen load provided by the continuous infusion of modern, safe, purified factor IX concentrate may theoretically be of greater benefit in immune tolerance induction than the varying load resulting from intermittent infusions. Larger study materials are needed to show if this is so.

