

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE**RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE N° 1****BERINERT® 500 UI, poudre et solution pour injection / perfusion****Période couverte : 29 décembre 2021 - 28 juin 2022****Glossaire**

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMR	« Antibody Mediated Rejection » (rejet médié par les anticorps)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CAV	Cardiac Allograft Vasculopathy (vasculopathie de l'allogreffe cardiaque)
CPC	Cadre de Prescription Compassionnelle
DSA	« Donor Specific Antibody » (Anticorps spécifique du donneur)
DM	Données manquantes
EI	Evènement Indésirable
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HLA	« Human Leucocyte Antigen » (Antigènes des leucocytes humains)
IgIV	Immunoglobulines Intraveineuses
IV	Intraveineuse
MFI	« Mean Fluorescent Intensity » (Intensité fluorescente moyenne)
NYHA	« New York Heart Association »
O ₂	Dioxygène
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
VEMS	Volume Expiratoire Maximale par Seconde

I. Introduction

BERINERT® est un inhibiteur de la C1 estérase dérivé du plasma humain. Dans des conditions physiologiques, l'inhibiteur de la C1 estérase inhibe la voie classique du système du complément en inactivant les composants enzymatiques actifs C1s et C1r. Par ailleurs, l'inhibiteur de la C1 estérase représente l'inhibiteur le plus important de l'activation de contact de la coagulation en inhibant le facteur XIIa et ses fragments. En outre, il sert, avec la macroglobuline alpha-2, de principal inhibiteur de la kallikréine plasmatique.

L'ANSM a élaboré, en concertation avec le laboratoire CSL Behring SA, un cadre de prescription compassionnelle visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de BERINERT®

500 dans le traitement de sauvetage des épisodes de rejet humoral réfractaire au traitement standard chez les patients transplantés cardiaques, rénaux et/ou pulmonaires et associés aux traitements standards à base d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) et d'échanges plasmatiques.

Dans cette population non couverte par l'autorisation de mise sur le marché (utilisation hors AMM) et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour permettent de présumer un rapport bénéfice-risque positif de BERINERT®.

Ce rapport périodique couvre les données collectées selon le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) pendant la période du 29 décembre 2021 au 28 juin 2022.

II. Données collectées dans le cadre de prescription compassionnelle

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ Sur la période

Disposition des patients et des fiches disponibles :

Au cours de la période considérée, 10 patients ont été inclus par 7 médecins, 8 fiches d'initiation ont été complétées par 5 médecins et sont présentées dans le présent rapport. Pour les 2 patients non présents dans ce rapport, les investigations sont en cours pour obtenir les informations manquantes. Ce rapport détaille les informations relatives à ces 8 patients :

- Transplantation cardiaque : 4 patients (50 %)
- Transplantation rénale : 2 patients (25%)
- Transplantation pulmonaire : 2 patients (25%)

Sur les 8 patients inclus dans le CPC, les données de suivi ont été recueillies pour 3 patients au total, tous ayant subi une transplantation cardiaque. Pour les 5 patients restant, le recueil des données de suivi se poursuit.

➔ Patients ayant subi une transplantation rénale.

Les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale sont de sexe masculin, tous deux âgés de 35 ans. Il s'agit d'un donneur cadavérique et ABO compatible pour les deux. L'un des patients présentait un rejet actif médié par anticorps dû à une activation du complément au moment du diagnostic (au moins un DSA anti-HLA dans le sérum). Tous deux présentaient un rejet médié par les anticorps considéré comme réfractaire au traitement de référence en raison de la diminution du taux de filtration glomérulaire. Le délai depuis le diagnostic initial de rejet était de 8,7 mois pour un patient. L'information est manquante pour l'autre patient. Les 2 patients n'ont pas eu de précédente transplantation d'organe.

Les paramètres de la fonction rénale à l'inclusion étaient les suivants :

- Moyenne du taux de filtration glomérulaire : 63 ± 6 / médiane : 63 (58 - 67) (0 données manquantes (DM))
- Moyenne de la créatinine plasmatique : 128 ± 11 $\mu\text{mol/L}$ / Médiane : 128 $\mu\text{mol/L}$ (120 - 135) (0 DM)
- Moyenne de la protéinurie : $2,27 \pm 3,21$ mg/mmol / Médiane : 2,27 mg/mmol (0 - 4,54) (0 DM)

Le premier patient avait au moment du diagnostic 3 DSA HLA anti-classe I et 6 DSA anti-classe II avec un MFI allant de 2500 à 20000. Le second patient n'avait qu'un seul DSA HLA anti-classe II avec un MFI de 11602.

Les traitements antérieurs des 2 patients étaient :

- Thymoglobuline IV et échange de plasma pour un ;
- Immunoglobulines IV, anti-CD20, bolus de prednisolone et échange de plasma pour l'autre.

Un patient a reçu des traitements concomitants : tacrolimus, mycophénolate mofétil et immunoglobulines IV. Aucun autre traitement concomitant n'a été rapporté pour l'autre patient.

➔ Patients ayant subi une transplantation cardiaque

Quatre patients ont été inclus : 2 hommes et 2 femmes avec un âge médian de 39 ans [min : 26 - max : 56]. Il s'agissait d'un donneur cadavérique et ABO compatible pour tous les patients. Trois patients présentaient un rejet actif médié par anticorps dû à une activation du complément au moment du diagnostic (marqueur C4d ou C3d positif dans le greffon). Tous avaient un rejet médié par les anticorps considéré comme réfractaire au traitement de référence en raison de l'absence d'amélioration échographique de la fonction du greffon (tous les patients), de la dépendance aux inotropes (tous les patients), de la nécessité d'une assistance cardiaque (3 patients) et des signes d'insuffisance cardiaque (tous les patients). Le délai médian à partir du diagnostic initial de rejet était de 46,3 mois [min : 1,4 - max : 76,2]. Les patients n'ont pas eu de précédente transplantation d'organe. Aucun patient n'a développé une vasculopathie de l'allogreffe cardiaque (CAV) (1 DM)].

Les paramètres de la fonction cardiaque à l'inclusion étaient les suivants :

- Moyenne de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) : 23 ± 14 % / Médiane : 23 (10 - 35) (0 DM)
- La FEVG a été considérée comme "sévèrement altérée" pour 2 patients et "modérément altérée" pour les 2 autres.
- Trois patients avaient un stade NYHA de classe IV. Pour un patient, le stade NYHA était de classe I.
- Parmi les 4 patients, un patient présentait un œdème des membres inférieurs (1DM).

Concernant les données immunologiques au moment du diagnostic chez les patients inclus avec une transplantation cardiaque :

- Le patient 1 présentait 4 DSA HLA anti-classe I et 5 DSA anti-classe II avec un MFI allant de 1469 à 12973.
Le patient 2 présentait 3 DSA HLA anti-classe I et 5 DSA anti-classe II avec un MFI allant de 562 à 11300.
- Le patient 3 avait 2 DSA HLA anti-classe I et 2 DSA anti-classe II avec des MFI allant de 984 à 21296.
- Le patient 4 présentait 2 DSA HLA anti-classe I et 5 DSA anti-classe II avec un MFI allant de 504 à 8523.

Les données histologiques n'étaient disponibles que pour un patient qui présentait un rejet humoral avec pAMR1 (H+) et un rejet cellulaire à OR.

Trois patients ont reçu un échange de plasma comme traitement antérieur. Aucun traitement antérieur n'a été signalé pour l'autre patient.

Tous les patients ont reçu des traitements concomitants :

- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, thymoglobuline, Cortancyl®, Solumedrol®.
- Un patient : bolus de prednisolone, mycophénolate mofétil, tacrolimus, Cortancyl®.
- Un patient : ciclosporine, bolus de prednisolone, mycophénolate mofétil, échange de plasma.
- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, bolus de Solumedrol®, thymoglobuline, Cortancyl®.

➔ Patients ayant subi une transplantation pulmonaire

Deux patients ont été inclus : 1 homme et 1 femme, âgés de 25 et 54 ans. Il s'agissait d'un donneur cadavérique pour les deux ; l'un ABO compatible, l'autre ABO incompatible. Les deux patients présentaient un rejet actif médié par les anticorps en raison de l'activation du complément au moment du diagnostic (marqueur C4d ou C3d positif dans le greffon). Les deux patients ne présentaient pas d'amélioration fonctionnelle du greffon avec le traitement de référence, comme en témoignent la diminution du VEMS/la non-récupération du VEMS (2), la détérioration de l'hématose nécessitant une oxygénothérapie/l'augmentation des besoins en O₂ (1) et la nécessité d'une assistance respiratoire/détérioration de la fonction respiratoire sous assistance respiratoire (1).

Le délai médian à partir du diagnostic initial de rejet était de 1,9 mois [min : 0,7 - max : 3,1]. Les patients n'ont pas eu de précédente transplantation d'organe.

En ce qui concerne la gravité de la dysfonction du greffon, un patient était symptomatique (1 DM) et un patient avait un VEMS (volume d'expiration forcée) diminué entre 10% et 30% (1DM).

Pour un patient, il a été signalé un besoin d'assistance respiratoire et pour le second patient, le besoin en O₂ était inférieur à 6L/min pour rétablir une saturation supérieure à 90%. Un patient a présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (1 DM).

Les données immunologiques au moment du diagnostic chez les patients inclus ayant subi une transplantation pulmonaire étaient les suivantes :

- Le patient 1 avait 1 DSA HLA anti-classe II avec un MFI à 6400. Les DSA HLA anti-classe I étaient négatifs.
- Le patient 2 avait 1 DSA HLA anti-classe I et 2 DSA anti-classe II avec un MFI allant de 3800 à 4800.

Les traitements antérieurs des deux patients étaient des bolus de prednisolone, des antiCD20, des immunoglobulines IV et des échanges plasmatiques.

Les traitements concomitants n'ont pas été rapportés pour les deux patients.

Analyses de suivi (formulaire de suivi)

Des données de suivi ont été recueillies pour 3 patients au total, tous ayant subi une transplantation cardiaque.

Fin du traitement

Le traitement a été interrompu pour 3 patients.

Un patient est décédé (la cause du décès était un choc cardiogénique et un choc septique) sans information concernant le rôle du traitement. Pour ce patient, le médecin a été contacté afin de tenter de récupérer les informations permettant de documenter ce cas.

Un patient a reçu toutes les perfusions (60) à l'hôpital. Le traitement a duré 204 jours. Un patient a interrompu le traitement après 42 jours (11 perfusions non reçues) en raison d'une nouvelle transplantation cardiaque.

II. 1.b/ Données cumulées

Non applicable car il s'agit du premier rapport.

II.2. Données de pharmacovigilance collectées

II.2.a/ Sur la période de référence

Au cours de la période de référence (c'est-à-dire du 29 décembre 2021 au 28 juin 2022, deux cas graves concernant BERINERT[®], comprenant 3 EI dont un avec issue fatale, ont été signalés et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de CSL Behring. Au moment de la rédaction du rapport, les informations fournies étaient trop limitées pour permettre une évaluation adéquate pour un des deux cas et non-relié pour le second (les 2 cas sont en cours d'investigation).

II. 2.b/ données cumulées

Non applicable car il s'agit du premier rapport.

III. Conclusion

Ce rapport couvre la première période du CPC (du 29 décembre 2021 au 28 juin 2022).

Durant cette période, 10 patients ont été inclus dont 8 pour lesquels la fiche d'initiation a été complétée. Pour les 2 patients non présents dans ce rapport, les investigations sont en cours pour obtenir les informations manquantes.

Les 8 patients traités par BERINERT® se répartissent comme suit : 4 patients avec une transplantation cardiaque, 2 patients avec une transplantation rénale et 2 patients avec une transplantation pulmonaire).

Des données de suivi ont été recueillies pour 3 des 4 patients ayant subi une transplantation cardiaque.

En ce qui concerne la tolérance, deux cas graves ont été signalés au cours de la période et respectivement évalués par CSL Behring comme non-évaluable et non relié.).

La balance bénéfiques/risques de BERINERT® pour son utilisation dans le cadre des indications approuvées par son AMM reste inchangée mais nous ne pouvons pas conclure pour l'indication couverte par le CPC en transplantation sur la base des données collectées limitées durant la période du rapport.