

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE**RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE N° 2****BERINERT® 500 UI, poudre et solution pour injection / perfusion****Période couverte : 29 juin 2022 - 28 décembre 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 Ventriculaire 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.

Dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché, BERINERT® est approuvé dans le traitement de l'Angioœdème héréditaire de type I et II (AEH) ainsi que dans la prévention des poussées aiguës avant une intervention.

L'ANSM a élaboré, en concertation avec le laboratoire CSL Behring SA, un cadre de prescription compassionnelle (CPC) 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 associé aux traitements standards à base d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) 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) au cours de la période du 29 juin 2022 au 28 décembre 2022 et sur les données cumulées depuis le 29 décembre 2021.

II. Données collectées conformément au cadre de prescription compassionnelle

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ Sur la période

Patients inclus et fiches recueillies :

Sur la période considérée, 4 nouveaux patients ont été inclus par 4 médecins. Quatre fiches d'initiation ont été complétées pour ces patients par 4 médecins et sont présentées dans le présent rapport.

Ce rapport détaille les informations relatives à ces 4 patients :

- Transplantation rénale : 2 patients (50%)
- Transplantation cardiaque : 2 patients (50%)
- Transplantation pulmonaire : aucun patient

➔ Patients ayant subi une transplantation rénale.

Deux patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale : 2 femmes et , âgées de 19 ans et 34 ans. Il s'agissait de donneurs cadavériques ABO compatibles pour les deux. Toutes deux présentaient un rejet médié par 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 6 mois et 3 jours pour l'une d'elles. L'information est

manquante pour l'autre patiente. Les deux patientes 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 : $54 \pm 11,3$ / Médiane : 54 (46 - 62) (0 données manquantes (DM))
- Moyenne de la créatinine plasmatique : $120 \pm 14,1$ $\mu\text{mol/L}$ / Médiane : 120 $\mu\text{mol/L}$ (110 - 130) (0 DM)
- Moyenne de la protéinurie : $5 \pm 7,1$ mg/mmol / Médiane : 5 mg/mmol (0 - 10) (0 DM)

Une patiente avait au moment du diagnostic 1 HLA-DSA anti-classe II avec un MFI à 3219. L'information est manquante pour l'autre patiente.

Les traitements antérieurs des 2 patientes étaient :

- Anti-C5, Immunoglobulines pour l'une ;
- Anti-CD20, échanges plasmatiques pour l'autre.

Une patiente a reçu des traitements concomitants : tacrolimus, mycophénolate mofétil et échanges plasmatiques. Aucun autre traitement concomitant n'a été signalé pour l'autre patiente.

➔ Patients ayant subi une transplantation cardiaque

Deux patients inclus sur la période : 1 homme et 1 femme, âgés respectivement de 50 et 44 ans. Il s'agissait de donneurs cadavériques ABO compatibles pour les deux patients. L'un d'eux présentait 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 les deux avaient un rejet médié par 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 (pour un patient), de la nécessité d'une assistance cardiaque (pour un patient) et de signes d'insuffisance cardiaque (pour un patient).

Les délais depuis le diagnostic initial de rejet étaient de 1 mois ; et 124 mois et 12 jours. Aucune précédente transplantation d'organe n'était rapportée pour les patients. Aucun patient n'a développé de vasculopathie d'allogreffe cardiaque (CAV) (2 DM).

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

- Moyenne de la fraction d'éjection Ventriculaire gauche (FEVG) : $40 \pm 14,1\%$ / Médiane : 40 (30 - 50) (0 DM)
- La FEVG a été considérée comme "modérément altérée" pour un patient et "légèrement altérée" pour l'autre.
- Un patient avait un stade NYHA de classe II. L'information est manquante pour l'autre patient.
- Parmi les 2 patients, un patient présentait un œdème des membres inférieurs (0 DM).

Un patient avait au moment du diagnostic 3 HLA-DSA de classe II avec des MFI allant de 1244 à 13803. L'information est manquante pour l'autre patient.

Concernant les données histologiques, un patient présentait un rejet humoral avec pAMR1 (H+), l'autre un rejet humoral avec pAMR2. Un patient présentait un rejet cellulaire à OR, l'autre un rejet cellulaire à 1R1A.

Aucun traitement antérieur n'a été signalé pour les deux patients.

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

➔ **Patients ayant subi une transplantation pulmonaire**

Aucun patient ayant subi une transplantation pulmonaire n'a été inclus au cours de la période de suivi.

Analyses de suivi (formulaire de suivi)

Aucune donnée de suivi n'a été recueillie pour les patients nouvellement inclus au cours de la période de référence.

Fin du traitement

Aucune fin de traitement n'a été renseignée pour les patients nouvellement inclus au cours de la période de suivi.

II.1.b/ Données cumulées

Patients et fiches recueillies :

Depuis le début du CPC, 14 patients ont été créés dans l'outil de suivi. 13 patients ont été inclus, les formulaires d'initiation correspondants ont été remplis par 8 médecins et sont présentés dans ce rapport.

Ce rapport détaille les informations recueillies sur ces 13 patients :

- Transplantation cardiaque : 6 patients (46,1%)
- Transplantation rénale : 5 patients (38,5%)
- Transplantation pulmonaire : 2 patients (15,4 %)

➔ **Patients ayant subi une transplantation rénale.**

Cinq patients concernés : 3 hommes et 2 femmes avec un âge médian de 35 ans [min : 19 - max : 51]. Il s'agissait de donneurs cadavériques ABO compatibles pour tous les patients. Deux patients présentaient un rejet actif médié par anticorps dû à une activation du complément au moment du diagnostic (l'un avec un marqueur C4d ou C3d positif dans le greffon et l'autre avec au moins un DSA anti-HLA dans le sérum). Tous avaient un rejet médié par anticorps considéré comme réfractaire au traitement de référence en raison de la diminution du taux de filtration glomérulaire. Le délai médian depuis le diagnostic initial de rejet était de 6 mois et 3 jours [min : 0,5 - max : 8,7]. L'information est manquante pour 2 patients. Les patients n'avaient pas reçu de précédente transplantation d'organe.

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

- Moyenne du débit de filtration glomérulaire : $55,1 \pm 10,5$ / Médiane : 58 (42,5 - 67) (0 DM)
- Moyenne de la créatinine plasmatique : $136,6 \pm 30,3$ $\mu\text{mol/L}$ / Médiane : 130 $\mu\text{mol/L}$ (110 - 188) (0 DM)
- Moyenne de la protéinurie : $4,9 \pm 5,0$ mg/mmol / Médiane : 4,5 mg/mmol (0 - 10) (0 DM)

Concernant les données immunologiques au moment du diagnostic :

- Un patient avait 3 HLA-DSA anti-classe I et 6 DSA anti-classe II avec un MFI allant de 2500 à 20000 ;
- 2 patients avaient un seul HLA-DSA anti-classe II (MFI non spécifié) ;
- Un patient avait un HLA-DSA anti-classe II avec un MFI de 3291.
- L'information est manquante pour un patient.

Les traitements antérieurs des patients étaient les suivants :

- Un patient a reçu de la thymoglobuline et des échanges plasmatiques ;
- Un patient a reçu des immunoglobulines IV, de l'anti-CD20, un bolus de prednisolone et des échanges plasmatiques ;
- Un patient a reçu de l'anti-C5 et des immunoglobulines ;
- Un patient a reçu de l'anti-CD20 et des échanges plasmatiques.

L'information est manquante pour un patient.

Deux patients ont reçu des traitements concomitants :

- Un patient a reçu du tacrolimus, du mycophénolate mofétil, des immunoglobulines IV.
- Un patient a reçu du tacrolimus, du mycophénolate mofétil, des échanges plasmatiques.

Aucun autre traitement concomitant n'a été signalé pour les autres patients.

➔ Patients ayant subi une transplantation cardiaque

Six patients ont été inclus : 3 hommes et 3 femmes avec un âge médian de 47 ans [min : 26 - max : 56]. Il s'agissait de donneurs cadavériques ABO compatibles pour tous les patients. Tous les patients présentaient un rejet actif médié par anticorps dû à une activation du complément au moment du diagnostic (l'un avec au moins un DSA anti-HLA dans le sérum et l'autre avec un marqueur C4d ou C3d positif). Tous présentaient un rejet médié par anticorps considéré comme réfractaire au traitement de référence en raison de l'absence d'amélioration échographique du greffon (tous les patients), de la dépendance aux inotropes (5 patients), de la nécessité d'une assistance cardiaque (4 patients) et de signes d'insuffisance cardiaque (5 patients).

Le délai médian depuis le diagnostic initial de rejet était de 46 mois et 10 jours [min : 1 - max : 124,4]. Aucun patient n'a eu de précédente transplantation d'organe. Aucun patient n'a développé de vasculopathie d'allogreffe cardiaque (CAV) (3 DM).

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

- Moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) : $28,3 \pm 15,7\%$ / Médiane : 32,5 (10 - 50) (0 DM)
- La FEVG était considérée comme "sévèrement altérée" pour 2 patients, "modérément altérée" pour 3 patients et "légèrement altérée" pour un patient.
- Le stade NYHA était la classe IV pour 3 patients, la classe I pour un patient et la classe II pour un patient.
- Parmi les 6 patients, 2 avaient un œdème des membres inférieurs (1 DM).

Concernant les données immunologiques au moment du diagnostic chez les patients inclus ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque :

- Le patient 1 avait 4 HLA-DSA anti-classe I et 5 HLA-DSA anti-classe II avec des MFI allant de 1469 à 12973.
- Le patient 2 présentait 3 HLA-DSA anti-classe I et 5 HLA-DSA anti-classe II avec un MFI compris entre 562 et 11300.
- Le patient 3 avait 2 HLA-DSA anti-classe I et 2 HLA-DSA anti-classe II avec un MFI compris entre 984 et 21296.
- Le patient 4 avait 2 HLA-DSA anti-classe I et 5 HLA-DSA anti-classe II avec un MFI compris entre 504 et 8523.
- Le patient 5 avait 3 HLA-DSA anti-classe I avec un MFI compris entre 1244 et 13803.

L'information est manquante pour un patient.

En ce qui concerne les données histologiques, 3 patients présentaient un rejet humoral (1 avec pAMR1 (H+), 1 avec pAMR (I+) et un avec pAMR2) et 3 patients présentaient un rejet cellulaire à 0R (2 patients) et à 1R1A (1 patient).

Deux patients ont reçu des échanges plasmatiques comme traitement préalable. Aucun traitement antérieur n'a été signalé pour les autres patients.

Cinq patients ont reçu des traitements concomitants :

- Un patient a reçu du tacrolimus, du mycophénolate mofétil, de la thymoglobuline, du Cortancyl® et du Solumedrol®.
- Un patient a reçu de la prednisolone en bolus, du mycophénolate mofétil, du tacrolimus et du Cortancyl®.
- Un patient a reçu de la ciclosporine, de la prednisolone en bolus, du mycophénolate mofétil et des échanges plasmatiques.
- Un patient a reçu du tacrolimus, du mycophénolate mofétil, du Solumedrol® en bolus, de la thymoglobuline, du Cortancyl® et des échanges plasmatiques.
- Un patient a reçu du tacrolimus, du mycophénolate mofétil, de la prednisone et des échanges plasmatiques.

Aucun autre traitement concomitant n'a été rapporté pour un patient.

→ Patients ayant subi une transplantation pulmonaire

Deux patients ont été inclus : 1 homme et 1 femme, âgés respectivement de 54 et 25 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 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 mois et 27 jours [min : 0,7 - max : 3,1]. Aucun patient n'a 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 expiratoire maximal par seconde) diminué entre 10% et 30% (1DM).

Pour un patient, il a été rapporté un besoin d'assistance respiratoire et pour le second patient, le besoin en O₂ était inférieur à 6L/min pour restaurer une saturation supérieure à 90%.

Un patient a présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (1DM).

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

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

Les traitements antérieurs des deux patients étaient des bolus de prednisolone, des anti-CD20, 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)

Aucun formulaire de suivi n'a été reçu au cours de la période de référence.

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 traitement. Pour ce patient, le médecin a été contacté afin d'essayer de récupérer des informations pour 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.2. Données de pharmacovigilance collectées

II.2.a/ Sur la période couverte

Sur la période couverte (c'est-à-dire du 29 juin 2022 au 28 décembre 2022), aucun nouveau cas initial et/ou de situation particulière concernant BERINERT® n'a été rapporté pour les patients inclus dans le CPC.

II.2.b/ Données cumulées

Depuis le début du CPC (c'est-à-dire le 29 décembre 2021), deux cas graves concernant BERINERT® comprenant 3 effets indésirables ont été rapportés pour 2 patients inclus dans le CPC et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de CSL Behring. L'un d'entre eux a eu une issue fatale.

Dans les deux cas, les informations fournies étaient trop limitées pour permettre une évaluation adéquate. Des informations supplémentaires sont attendues (en cours au moment de la rédaction de ce rapport).

Aucune situation particulière n'a été signalée.

III. Conclusion

Ce rapport couvre la 2^{ème} période du CPC (du 29 juin 2022 au 28 décembre 2022).

Durant cette période, 4 nouveaux patients ont été inclus, pour lesquels une fiche d'initiation a été complétée.

Depuis le début du CPC (c'est-à-dire le 29 décembre 2021), des fiches d'initiation ont été reçues pour 13 patients.

Les 13 patients traités par BERINERT® se répartissent comme suit : 6 patients avec une transplantation cardiaque, 5 patients avec une transplantation rénale et 2 patients avec une transplantation pulmonaire.

Des données de suivi ont été recueillies pour 3 des 6 patients ayant subi une transplantation cardiaque.

En ce qui concerne la tolérance au traitement, deux cas graves ont été signalés via le CPC (aucun pendant la période de suivi du second rapport). Le rôle de BERINERT® dans la survenue de ces cas ou dans le traitement de sauvetage du rejet humoral de greffe ne peut être évalué.

La balance Bénéfice/Risque de BERINERT® pour son utilisation dans le cadre des indications approuvées par son AMM reste inchangée mais ne peut être déterminé dans l'indication couverte par le CPC en transplantation en raison de données limitées collectées depuis la mise en place du CPC.