
Résumé du rapport périodique n° 3

Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)

[BERINERT® 500 UI, poudre et solution pour injection / perfusion].

Rapport n° 3 - Période du 29 décembre 2022 au 28 juin 2023

Glossaire

AMR	« <i>Antibody Mediated Rejection</i> » (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
DM	Données manquantes
DSA	“Donor Specific Antibody” (Anticorps spécifique du donneur)
EI	Événement indésirable
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HLA	“Human Leucocyte Antigen” (Antigènes des leucocytes humains)
IgUV	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 Maximal par Seconde

1- 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 est l'inhibiteur majeur de l'activation de contact de la coagulation en inhibant le facteur XIIa et ses fragments. En outre, il est, avec la macroglobuline alpha-2, le 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 (AOH) ainsi que dans la prévention des poussées aiguës avant une intervention.

L'ANSM a élaboré, en concertation avec 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 réfractaires 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) pendant la période du 29 décembre 2022 au 28 juin 2023 ainsi que les données cumulées à partir du 29 décembre 2021.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période couverte :

Un patient, pour lequel des données ont été saisies, a été inclus dans l'indication *transplantation rénale*. Il convient de noter que le formulaire d'initiation n'a pas été transmis pour ce patient, seul un formulaire de suivi M1 a été reçu.

Depuis le début du CPC :

Au total, seize patients ont été inscrits dans la base de données. Des fiches d'initiation et/ou de suivi ont été complétées pour 14 patients. Ces derniers ont été traités pour les indications suivantes :

- transplantation cardiaque: 6 patients (42,9%)
- transplantation rénale: 6 patients (42,9%)
- transplantation pulmonaire: 2 patients (14,3 %)

Caractéristiques générales des patients et caractéristiques de la maladie

Patients ayant subi une transplantation rénale

Caractéristiques générales

6 patients au total (les données sont manquantes pour l'un d'entre eux) : 3 hommes et 2 femmes avec un âge médian de 35 ans [min : 19 - max : 51]. Il s'agissait de donneurs cadavériques et ABO compatibles pour ces cinq patients. Deux patients présentaient au moment du diagnostic un rejet médié par anticorps dû à l'activation du complément (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). Cinq patients présentaient un rejet médié par anticorps considéré comme réfractaire au traitement de référence en raison de la diminution du taux de filtration glomérulaire.

Caractéristiques de la maladie

Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 6 mois et 3 jours [min : 0,5 - max : 8,7] (3 données manquantes [DM]). Deux patients ont également reçu une greffe de rein au début de l'étude.

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

- Moyenne du taux de filtration glomérulaire : 55.1 ± 10.5 / Taux médian : 58 (42,5 - 67) (1 DM)
- Moyenne de la créatinine plasmatique : $136,6 \pm 30,3$ $\mu\text{mol/L}$ / Médiane : 130 $\mu\text{mol/L}$ (110 - 188) (1 DM)
- Moyenne de la protéinurie : $4,9 \pm 5,0$ mg/mmol / Médiane : 4,5 mg/mmol (0 - 10) (1 DM)

En ce qui concerne les données immunologiques au moment du diagnostic :

- Un patient présentait 3 HLA DSA anti-classe I et 6 DSA anti-classe II avec des MFI allant de 2500 à 20000 ;
- 2 patients n'avaient qu'un seul DSA anti-classe II (MFI non précisée) ;
- Un patient avait un DSA anti-classe II avec un MFI à 3291.

Les traitements antérieurs pour 4 des 6 patients étaient les suivants :

- Un patient : Thymoglobuline IV et échange de plasma ;
- Un patient : Immunoglobulines IV, anti-CD20, bolus de prednisolone et échanges plasmatiques ;
- Un patient : anti-C5, immunoglobulines IV ;
- Un patient : anti-CD20, échanges plasmatiques.

Aucun traitement antérieur n'a été reporté pour un patient. L'information était manquante pour un autre patient.

Deux patients ont reçu des traitements concomitants :

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

Aucun autre traitement concomitant n'a été signalé pour les 4 autres patients. L'information était manquante pour un patient.

Patients ayant subi une transplantation cardiaque

Aucun patient traité dans le cadre d'une transplantation cardiaque n'a été inclus sur la période. Ainsi, les données suivantes sont présentées de manière cumulée.

Caractéristiques générales

6 patients au total : 3 hommes et 3 femmes avec un âge médian de 47 ans [min : 26 - max : 56]. Il s'agissait de donneurs cadavériques et compatibles ABO pour tous les patients. Tous les patients présentaient, au moment du diagnostic, un rejet actif médié par anticorps dû à l'activation du complément (l'un avec au moins un DSA anti-HLA dans le sérum et l'autre avec un marqueur C4d ou C3d positif dans le greffon). 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 la présence de signes d'insuffisance cardiaque (5 patients).

Caractéristiques de la maladie

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 cardiaque (CAV) (3 DM).

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

- Le patient 1 présentait 4 HLA-DSA anti-classe I et 5 DSA anti-classe II avec des MFI allant de 1469 à 12973.
- Le patient 2 présentait 3 HLA-DSA anti-classe I et 5 DSA anti-classe II avec des MFI allant de 562 à 11300.
- Le patient 3 présentait 2 HLA-DSA anti-classe I et 2 DSA anti-classe II avec des MFI allant de 984 à 21296.
- Le patient 4 présentait 2 HLA-DSA anti-classe I et 5 DSA anti-classe II avec des MFI allant de 504 à 8523.
- Le patient 5 présentait 3 HLA-DSA anti-classe I avec un MFI compris entre 1244 à 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 pAMR1(I+) et 1 avec pAMR2) et 3 patients ont présenté 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.

2 patients ont reçu des échanges plasmatiques comme traitement préalable.

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

Cinq des six 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, prednisolone en bolus, mycophénolate mofétil, échanges plasmatiques.
- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, bolus de Solumedrol[®], thymoglobuline, Cortancyl[®], échanges plasmatiques.
- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, prednisone, échanges plasmatiques.

Aucun traitement concomitant n'a été signalé pour un patient.

Patients ayant subi une transplantation pulmonaire

Aucun patient traité dans le cadre d'une transplantation pulmonaire n'a été inclus sur la période. Aussi, les données suivantes sont présentées de manière cumulée.

Caractéristiques générales

2 patients au total : 1 homme et 1 femme, âgés respectivement de 54 et 25 ans. Il s'agissait de donneurs cadavériques pour les deux ; l'un ABO compatible, l'autre ABO incompatible. Les deux patients présentaient, au moment du diagnostic, un rejet actif médié par anticorps en raison de l'activation du complément (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/la détérioration de la fonction respiratoire sous assistance respiratoire (1).

Caractéristiques de la maladie

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 sévérité du dysfonctionnement du greffon, un patient était symptomatique (1 DM), et un patient avait un VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) diminué entre 10% et 30% (1 DM).

Pour un patient, il a été rapporté un besoin d'assistance respiratoire et pour le second patient, le besoin d'O₂ était inférieur à 6L/min pour restaurer 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 HLA-DSA anti-classe II avec MFI à 6400. Les HLA-DSA anti-classe I étaient négatifs.
- Le patient 2 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 2 HLA-DSA anti-classe II avec des MFI allant de 3800 à 4800.

Les traitements antérieurs des deux patients étaient des bolus de prednisolone, un anti-CD20, des immunoglobulines IV et des échanges plasmatiques.

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

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période couverte par le rapport, un patient a été nouvellement inclus par un médecin. Un formulaire de suivi à 1 mois (non-transmission de la fiche d'initiation) a été complété pour ce patient et est présenté dans ce rapport.

Depuis le début du CPC, 16 patients ont été créés dans la base de données par 10 médecins. 14 patients (pour lesquels des fiches d'initiation et/ou de suivi ont été complétées) ont été inclus par 9 médecins ; les données afférentes sont présentées dans le présent rapport. La région la plus représentée en nombre de médecins est l'Occitanie (3 médecins ; 33,3 %) suivie de l'Île-de-France (2 médecins ; 22,2 %).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Des données de suivi ont été recueillies pour 5 patients (2 ayant subi une transplantation rénale et 3 une transplantation cardiaque).

Fin de traitement pour les patients traités dans le cadre d'une transplantation rénale

Le traitement a été interrompu pour deux patients traités dans le cadre d'une transplantation rénale.

Un patient a terminé le traitement après avoir reçu 47 perfusions. Le traitement a duré 162 jours.

Un patient a interrompu le traitement après 13 perfusions sur décision du médecin en raison d'un manque d'efficacité.

Fin de traitement pour les patients ayant subi une transplantation cardiaque

Le traitement a été interrompu pour 3 patients. Des informations limitées concernant la fin du traitement ont été reçues pour ces 3 patients.

Un patient est décédé (la cause du décès était un choc cardiogénique et un choc septique).

Un patient a reçu une nouvelle transplantation cardiaque et a interrompu le traitement après 42 jours (11 perfusions non reçues).

Un patient a terminé le traitement, il a reçu toutes les perfusions (60) à l'hôpital. Le traitement a duré 204 jours.

c. Données d'efficacité

Patients ayant subi une transplantation rénale

Des données de suivi ont été recueillies pour 2 des 6 patients inclus ayant subi une transplantation rénale.

Pour un patient, après un mois de traitement, les traitements concomitants ont été modifiés.

Après un mois de traitement, les paramètres de la fonction rénale étaient les suivants : DFG à 39 ml/min et créatinine plasmatique à 172 µmol/mL (valeur de la protéinurie non rapportée).

À la fin du traitement, les paramètres de la fonction rénale étaient les suivants : DFG à 24,5 ml/min, créatinine plasmatique à 291 µmol/mL et protéinurie à 10 mg/mmol. En ce qui concerne les données immunologiques, le typage HLA était A / B / DR / DP. Il n'y avait pas de spécificité HLA anti-classe I. La spécificité HLA anti-classe II était DP3. En ce qui concerne la survie du greffon, il n'y a pas eu de néphrectomie, pas de dialyse et pas de retour sur liste d'attente. Le patient était en vie. Le patient a terminé le traitement, il a reçu 47 perfusions. Le traitement a duré 162 jours.

Pour l'autre patient, après un mois de traitement, les traitements concomitants n'ont pas été modifiés.

Le traitement par BERINERT® a été interrompu après 13 perfusions sur décision du médecin en raison d'un manque d'efficacité (voir la partie PV ci-dessous).

Patients ayant subi une transplantation cardiaque

Des données de suivi ont été recueillies pour 3 des 6 patients inclus.

Les traitements concomitants ont été modifiés pour deux patients au cours du suivi.

En ce qui concerne la survie et la survie du greffon, 2 patients sont retournés sur la liste d'attente de greffon pendant le suivi et un patient n'est pas retourné sur liste d'attente. Par ailleurs, 1 patient est décédé et 2 sont restés en vie pendant le suivi.

Suivi post-traitement

Un formulaire de suivi post-traitement a été reçu pour le patient qui a terminé son traitement. Les données sont présentées dans le tableau suivant.

	Patient 1
Traitement continu	Tacrolimus 9 mg PO
FEVG (%)	60
Stade NYHA	Classe I
Présence d'œdèmes sur les membres inférieurs	Non
Survie du greffon : Retour à la liste d'attente	Non
Survie du patient	Vivant
CAV	Disparu

Patients ayant subi une transplantation pulmonaire

Aucune donnée de suivi n'a été reçue pour les deux patients inclus ayant subi une transplantation pulmonaire.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Données collectées au cours de la période couverte

Informations générales

Au cours de la période de couverte (c'est-à-dire du 29 décembre 2022 au 28 juin 2023), un cas de manque d'efficacité concernant BERINERT® a été signalé pour le patient nouvellement inclus dans le CPC (voir "Situations particulières" ci-dessous).

Situations particulières avec ou sans Effet Indésirable

Un cas, concernant un patient ayant subi une transplantation rénale nouvellement inclus dans le CPC BERINERT®, a été signalé comme une situation particulière. Ce cas rapporte que le traitement par BERINERT® a été interrompu avant la fin du traitement en raison d'un manque d'efficacité. Au moment de la déclaration, le patient avait repris l'hémodialyse. Les informations fournies étaient trop limitées pour permettre une évaluation adéquate. Ce cas a donc été évalué comme non évaluable par CSL Behring.

Données cumulées

Informations générales

Depuis le début du CPC (c'est-à-dire du 29 décembre 2021 au 28 juin 2023), trois cas concernant BERINERT[®], dont 18 effets indésirables, ont été signalés pour des patients inclus dans le CPC et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de CSL. L'un d'entre eux a eu une issue fatale.

Le cas de décès rapporte la survenue chez un patient d'un choc cardiogénique réfractaire et d'un choc septique réfractaire ayant conduit à une issue fatale alors qu'il était traité par BERINERT[®]. Les informations fournies étaient trop limitées pour permettre une évaluation adéquate. Ce cas a été jugé non évaluable par CSL Behring.

Une situation particulière a été signalée (voir le cas précédent de manque d'efficacité).

3- Conclusion

Ce rapport couvre la 3^{ème} période du CPC (du 29 décembre 2022 au 28 juin 2023).

Durant cette période, un patient ayant subi une transplantation rénale a été inclus par un médecin. Pour ce patient, aucun formulaire d'initiation n'a été reçu, mais un formulaire de suivi M1 a été rempli.

Depuis le début du CPC (soit le 29 décembre 2021), des fiches d'initiation ont été reçues pour 14 patients (ou une fiche de suivi M1 pour le patient évoqué ci-dessus).

Les 14 patients traités avec BERINERT[®] se répartissent comme suit : 6 patients ayant subi une transplantation cardiaque, 6 patients ayant subi une transplantation rénale et 2 patients ayant subi une transplantation pulmonaire.

Des données de suivi ont été recueillies pour 3 des 6 patients ayant subi une transplantation cardiaque et pour 2 des 6 patients ayant subi une transplantation rénale.

En ce qui concerne la tolérance au traitement, trois cas graves ont été signalés : un cas de choc cardiogénique réfractaire et de choc septique réfractaire ayant entraîné une issue fatale, un cas ayant nécessité une nouvelle transplantation et un cas de manque d'efficacité avec dialyse ultérieure. Dans les trois cas, les informations fournies étaient trop limitées pour permettre une évaluation adéquate. Les trois cas ont été jugés non évaluables par CSL Behring.

La balance bénéfique/risque de BERINERT[®] pour son utilisation dans le cadre des indications approuvées par son AMM reste inchangée. Cependant, la balance bénéfique/risque de BERINERT[®] dans l'indication spécifique couverte par le CPC ne peut pas être déterminée en raison de données collectées limitées.