

Résumé du rapport périodique No.6

Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)
[BERINERT® 500 UI, poudre et solution pour
injection / perfusion].

Rapport No.6 – Période du 29 décembre 2024 au 28 décembre 2025

Glossaire

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
DM	Données manquantes
DSA	« Donor Specific Antibody » (Anticorps spécifique du donneur)
ECMO	« Extra Corporeal Membran Oxugenation » (Oxygénation par membrane extracorporelle)
EI	Événement indésirable
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HLA	“Human Leucocyte Antigen” (Antigènes des leucocytes humains)
IVIg	Immunoglobulines intraveineuses
IV	Intraveineuse
MFI	“Mean Fluorescent Intensity” (Intensité fluorescente Moyenne)
NYHA	“New York Heart Association”
O ₂	Dioxygène
OAP	Oedème Pulmonaire aigu
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SOC	« System Organ Class » (Système de classe d'organes)
VEMS	Volume expiratoire Maximal par Seconde

1- Introduction

Beriner[®] 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, Beriner[®] 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 Beriner[®] 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 Beriner[®].

Ce rapport périodique couvre les données collectées selon le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) pendant la période du 29 décembre 2024 au 28 décembre 2025 ainsi que les données cumulées à partir du 29 décembre 2021.

2- Données collectées

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période couverte

Quatorze patients, pour lesquels les données ont été saisies, ont été inclus dans les indications suivantes :

- Transplantation cardiaque : 1 patient (7,1%)
- Transplantation pulmonaire : 13 patients (92,9%)

Il faut noter que certains de ces patients ont été traités par Beriner[®] après l'approbation du CPC par l'ANSM, mais avant le début de la collecte de données. Par conséquent, la première date de début de traitement enregistrée pour les patients ayant subi une transplantation pulmonaire est le 30 août 2019.

Depuis le début du CPC :

Au total 34 patients ont été créés dans la base de données. Parmi ces 34 patients, 2 patients n'ont pas de fiche d'initiation complétée et n'ont pas été inclus dans ce rapport. Les 32 patients pour lesquels les informations de traitement ont été complétées ont été inclus dans les indications suivantes :

- Transplantation rénale: 8 patients (25,0 %)
- Transplantation cardiaque: 9 patients (28,1 %)
- Transplantation pulmonaire: 15 patients (46,9 %)

Caractéristiques générales des patients et caractéristiques de la maladie

Patients ayant subi une transplantation rénale

Caractéristiques générales

8 patients au total (les données sont manquantes pour l'un d'entre eux) : 5 hommes et 2 femmes avec un âge médian de 35 ans [min : 19 - max : 57]. Il s'agissait de donneurs cadavériques et ABO compatibles pour ces 7 patients. Trois patients présentaient au moment du diagnostic un rejet médié par anticorps dû à l'activation du complément (2 avec au moins un DSA anti-HLA dans le sérum et l'un avec un marqueur C4d ou C3d positif dans le greffon). Sept 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 5 mois et 24 jours [min : 0,5 - max : 26] (1 donnée manquante [DM]). Trois patients ont également reçu une précédente greffe de rein avant leur entrée dans le CPC.

- Moyenne du taux de filtration glomérulaire : $45,81 \pm 15,29$ mL/min / Taux médian : 44,25 ml/min (25 - 67)
- Moyenne de la créatinine plasmatique : $201,5 \pm 136,3$ μ mol/L / Médiane : 161,5 μ mol/L (110 - 526)
- Moyenne de la protéinurie : $4,34 \pm 4,45$ mg/mmol / Médiane : 3,34 mg/mmol (0 - 10)

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

- Un patient présentait 3 HLA-DSA anti-classe I et 6 anti-classe II avec des MFI allant de 2500 à 20000 ;
- Deux patients n'avaient qu'un seul HLA-DSA anti-classe II (MFI non précisée) ;
- Deux patients avaient un HLA-DSA anti-classe II avec respectivement un MFI à 3291 et à 14913 ;
- Un patient n'avait aucun HLA-DSA anti-classe I ou II

Les traitements antérieurs pour 7 des 8 patients étaient les suivants :

- Un patient : thymoglobuline IV et échanges plasmatiques ;
- Un patient : immunoglobulines IV, anti-CD20, bolus de prednisolone et échanges plasmatiques ;
- Un patient : anti-C5, immunoglobulines IV ;
- Un patient : anti-CD20, échanges plasmatiques ;
- Un patient : solumédrol, immunoglobulines IV
- Un patient : everolimus, tacrolimus, belatacept et cortancyl
- Un patient : échanges plasmatiques.

Aucun traitement antérieur n'a été reporté pour un patient.

Quatre patients ont reçu des traitements concomitants :

- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil et immunoglobulines IV ;
- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil et échanges plasmatiques ;
- Un patient : Prograf et Cellcept
- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, Solupred, Lansoprazle, Bactrim, Nebivolol, Amlor, Xatral

Aucun autre traitement concomitant n'a été signalé pour les 4 autres patients.

Patients ayant subi une transplantation cardiaque

Caractéristiques générales

9 patients au total : 5 hommes et 4 femmes avec un âge médian de 50 ans [min : 26 - max : 75]. Il s'agissait de donneurs cadavériques et ABO compatibles pour tous les patients. Tous les patients présentaient, au moment du diagnostic, un rejet actif médié par anticorps dû à l'activation du complément (5 avec un marqueur C4d ou C3d positif dans le greffon et 3 avec au moins un DSA anti-HLA dans le sérum). 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 (5 patients) et de la présence de signes d'insuffisance cardiaque (7 patients).

Caractéristiques de la maladie

Le délai médian depuis le diagnostic initial de rejet était de 46 mois [min : 1 – max : 167,6]. Aucun patient n'a eu de précédente transplantation d'organe.

Concernant les paramètres de la fonction cardiaque, aucun patient n'a développé de vasculopathie cardiaque (CAV) (3 DM), 3 présentaient des œdèmes des membres inférieurs (1DM), 4 présentaient un score NYHA de stade IV, 3 de stade III et 1 de stade 1 (1DM). La moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire était de $30,6 \pm 17,2\%$ - Médiane : 30% (10 – 60).

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 anti-classe II avec des MFI allant de 1469 à 12973.
- Le patient 2 présentait 4 HLA-DSA anti-classe I et 5 anti-classe II avec des MFI allant de 562 à 11300.
- Le patient 3 présentait 2 HLA-DSA anti-classe I et 2 anti-classe II avec des MFI allant de 984 à 21296.
- Le patient 4 présentait 2 HLA-DSA anti-classe I et 5 anti-classe II avec des MFI allant de 504 à 8523.
- Information manquante pour le patient 5
- Le patient 6 présentait 2 HLA-DSA anti-classe I et 2 anti-classe II avec des MFI allant de 1244 à 13803.
- Le patient 7 présentait 2 HLA-DSA anti-classe I et 2 anti-classe II avec des MFI allant de 1000 à 14385.
- Le patient 8 présentait 49 HLA-DSA anti-classe I et 18 anti-classe II avec des MFI allant de 3760 à 22149.
- Le patient 9 présentait 3 HLA-DSA anti-classe I avec des MFI allant de 517 à 939

En ce qui concerne les données histologiques, 5 patients présentaient un rejet humoral (2 avec pAMR1 (H+), 1 avec pAMR(I+) et 2 avec pAMR2) et 7 patients ont présenté un rejet cellulaire à 0R (4 patients), à 1R1A (1 patient) et à 1R1B (2 patients).

Les traitements antérieurs pour 6 des 8 patients étaient les suivants :

- Deux patients : échanges plasmatiques ;
- Un patient : bolus de prednisolone et échanges plasmatiques
- Un patient : bolus de prednisolone, immunoglobulines IV et échanges plasmatiques ;
- Un patient : immunoglobulines IV.
- Un patient : bolus de prednisolone, thymoglobuline, mycophénolate mofétil, ciclosporine, immunoglobulines IV, bortezomib et échanges plasmatiques

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

Sept des 9 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
- Un patient : ciclosporine et mycophénolate mofétil

- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, Solumedrol®, acyclovir.
- Aucun traitement concomitant n'a été signalé pour 2 patients.

Patients ayant subi une transplantation pulmonaire

Treize patients ont été inclus durant la période couverte par le rapport, certains de ces patients ont été traité avant l'initiation de la collecte de données. Ces nouveaux patients viennent s'ajouter aux 2 patients inclus avant le 29 décembre 2023.

Caractéristiques générales

15 patients au total : 9 hommes et 6 femmes, avec un âge médian de 32 ans [min : 20 - max : 63]. Il s'agissait de donneurs cadavériques pour tous les patients ; 13 (93,3%) de donneurs ABO compatibles et 1 d'un donneur ABO incompatible. Tous présentaient, au moment du diagnostic, un rejet actif médié par anticorps en raison de l'activation du complément (tous avec au moins un DSA anti-HLA dans le sérum et 9 avec un marqueur C4d ou C3d positif dans le greffon). Concernant l'amélioration fonctionnelle du greffon avec le traitement de référence, il est documenté une diminution du VEMS/la non-récupération du VEMS (n=11 patients), la détérioration de l'hématose nécessitant une oxygénothérapie/l'augmentation des besoins en O₂ (n=3 patients) et la nécessité d'une assistance respiratoire/la détérioration de la fonction respiratoire sous assistance respiratoire (n=3 patients).

Caractéristiques de la maladie

Le délai médian à partir du diagnostic initial de rejet était de 1 mois et 6 jours [min : 0,7 – max : 44,6]. Un patient a eu de précédente transplantation d'organe avant l'inclusion (le foie).

En ce qui concerne la sévérité du dysfonctionnement du greffon, un patient était symptomatique (12 DM), 4 patients avaient un VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) diminué entre 10 % et 30 %, 2 patients avaient un VEMS diminué entre 30% et 50%, 4 patients avaient un VEMS diminué de plus de 50% (ou de plus de 500mL) (5 DM).

Pour deux patients, il a été rapporté un besoin d'assistance respiratoire, pour un le besoin d'O₂ uniquement lors d'effort, pour 2 patients, le besoin d'O₂ était inférieur à 6 L/min et pour 1 patient, le besoin d'O₂ était supérieur à 6L/min sans que ce soit une réelle assistance respiratoire. Les informations sont manquantes pour 9 patients.

Un patient a présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), les informations sont manquantes pour les 14 autres patients. Les informations sur le besoin d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) est manquante pour 10 patients, et aucun besoin n'a été rapporté pour les 5 patients pour lesquelles les informations étaient disponibles.

Les données immunologiques au moment du diagnostic chez les patients inclus ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire sont les suivantes :

- Le patient 1 présentait 1 HLA-DSA anti-classe II avec un MFI de 6400. La recherche de HLA-DSA anti-classe I était négative.

- Le patient 2 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 2 anti-classe II avec des MFI allant de 3800 à 4800.
- Le patient 3 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 1 anti-classe II avec des MFI allant de 701 à 1031.
- Le patient 4 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 1 anti-classe II seul le MFI de l'HAL-DSA anti-classe I a été reportée avec une valeur de 10000.
- Le patient 5 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 1 anti-classe II avec des MFI allant de 1000 à 7000.
- Le patient 6 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 1 anti-classe II avec des MFI allant de 776 à 11000.
- Le patient 7 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 2 anti-classe II avec des MFI allant de 500 à 20000.
- Le patient 8 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 1 anti-classe II seul le MFI de l'HAL-DSA anti-classe II a été reporté avec une valeur de 3324.
- Le patient 9 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 3 anti-classe II avec des MFI allant de 3005 à 21067.
- Le patient 10 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 2 anti-classe II avec des MFI allant de 828 à 14000.
- Le patient 11 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 3 anti-classe II avec des MFI allant de 2024 à 6600.
- Le patient 12 présentait 3 HLA-DSA anti-classe I et 5 anti-classe II avec des MFI allant de 6000 à 12071.
- Le patient 13 présentait 2 HLA-DSA anti-classe I et 2 anti-classe II avec des MFI allant de 939 à 17736.
- Le patient 14 présentait 1 HLA-DSA anti-classe I et 1 anti-classe II seul le MFI de l'HAL-DSA anti-classe II a été reporté avec une valeur de 6657.
- Le patient 15 présentait 2 HLA-DSA anti-classe I et 2 anti-classe II avec des MFI allant de 2481 à 15510.

Onze des 15 patients recevaient un traitement antérieur :

- Trois patients : anti-CD20, immunoglobulines IV, méthylprednisolone et échanges plasmatiques ;
- Deux patients : immunoglobulines IV et anti-CD20 ;
- Deux patients : bolus de prednisolone, anti-CD20, immunoglobulines IV et échanges plasmatiques ;
- Un patient : immunoglobulines IV, anti-CD20 et échanges plasmatiques
- Un patient : immunoglobulines IV et échanges plasmatiques
- Un patient : anti-CD20
- Un patient : anti-CD20, 2 autres lignes de traitement et échanges plasmatiques

Treize des 15 patient recevaient des traitements concomitants :

- Un patient : immunoglobulines IV, tacrolimus, everolimus ;
- Un patient : tacrolimus, everolimus, mycophénolate mofétil, immunoglobulines IV, anti-CD20, prednisone, Eliquis®, azithromycin et Wellvone® ;
- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, méthylprednisolone, anti-CD20 et échanges plasmatiques ;
- Un patient : tacrolimus, anti-CD20, méthylprednisolone et échanges plasmatiques ;
- Un patient : immunoglobulines IV et méthylprednisolone ;
- Un patient : immunoglobulines IV, méthylprednisolone, tacrolimus, mycophénolate mofétil, prednisone et échanges plasmatiques ;
- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, prednisone, immunoglobulines IV, méthylprednisolone et échanges plasmatiques
- Un patient : tacrolimus, mycophénolate mofétil, prednisone et immunoglobulines IV ;
- Un patient : méthylprednisolone, thymoglobuline et immunoglobulines IV ;
- Un patient : immunoglobulines IV ;
- Un patient : anti-CD20, immunoglobulines IV et méthylprednisolone ;
- Un patient : immunoglobulines IV et méthylprednisolone ;
- Un patient : immunoglobulines IV et tocilizumab.

Aucun traitement concomitant n'a été reporté pour 2 patients. Ceux-ci avaient reçu auparavant un traitement par bolus de prednisolone, anti-CD20, immunoglobulines IV et échange plasmatique.

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période couverte par le rapport, 14 patients ont été nouvellement inclus par 3 médecins.

Depuis le début du CPC, 34 patients ont été créés dans la base de données par 14 médecins. Trente-deux (35) patients (pour lesquels des fiches d'initiation et/ou de suivi ont été complétées) ont été inclus par 13 médecins ; les données afférentes sont présentées dans le présent rapport. La région la plus représentée en nombre de médecins est l'Occitanie (5 médecins ; 38,5 %) suivie de l'Île-de-France (3 médecins ; 23,1 %).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Des données de suivi ont été recueillies pour 25 patients (12 ayant subi une transplantation pulmonaire, 7 une transplantation cardiaque et 6 une transplantation rénale).

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

Le traitement a été interrompu pour 5 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 terminé le traitement après avoir reçu 50 perfusions. Le traitement a duré 241 jours.
- Un patient a terminé le traitement après avoir reçu 13 perfusions sur décision du médecin en raison d'un manque d'efficacité. Le traitement a duré 241 jours. (Voir le cas PV 20231557448 pour plus d'information)
- Un patient a terminé le traitement après avoir reçu 49 perfusions. Le traitement a duré 203 jours.
Un patient a terminé le traitement après avoir reçu 50 perfusions. Le patient est retourné sur liste d'attente pour une greffe.

Fin de traitement pour les patients ayant subi une transplantation cardiaque

Le traitement a été interrompu pour 9 patients :

- Un patient a reçu 60 injections, le traitement a duré 204 jours.
- Un patient a reçu 39 injections, le traitement a duré 192 jours.
- Un patient a reçu 44 injections, le traitement a duré 139 jours.

Pour 2 patients aucune information n'est disponible concernant la complétion du traitement.

Les 4 patients restant n'ont pas terminé leur plan de traitement :

- Un patient est décédé (la cause du décès était un choc cardiogénique et un choc septique) (voir cas 2022143990 dans la section PV pour plus d'informations).
- Un patient a subi une nouvelle transplantation cardiaque et a interrompu le traitement après 42 jours (11 injections n'ont pas été reçues) (voir cas 2022143995 dans la section PV pour plus d'informations).
- Un patient est décédé (la cause du décès était un choc cardiogénique et un choc septique). Le traitement a duré 39 jours (7 perfusions reçues) (voir cas 2022144964 dans la section PV pour plus d'informations).
- Un patient est décédé (la cause du décès était une mort subite). Le traitement a duré 129 jours (18 perfusions non reçues) (voir cas 2023153829 dans la section PV pour plus d'informations).

Fin de traitement pour les patients ayant subi une transplantation pulmonaire

La fiche de fin de traitement a été complétée pour 12 patients. Les informations sur la fin de traitement ne sont pas disponibles pour 3 patients.

La complétion du traitement a été reportée pour 10 patients (83,3%) et 2 patients ont manqué respectivement 1 et 3 injections.

Les raisons de fin traitement étaient manquantes pour 5 patients. Pour les 10 patients restants les raisons étaient les suivantes :

- Décision du médecin pour 6 patients ;
- Décision du médecin et raison supplémentaire signalée : manque d'efficacité chez 2 patients ;

- Décès d'un patient (cause du décès : rejet humoral résistant au traitement – voir la section PV du rapport pour plus d'informations) ;
- Nouvelle transplantation chez 1 patient (voir la section PV du rapport pour plus d'informations).

c. Données d'efficacité

Patients ayant subi une transplantation rénale

Des données de suivi ont été recueillies pour 6 des 8 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 un patient, après un mois de traitement, les traitements concomitants ont été modifiés.

Après 1 mois de traitement, les paramètres de la fonction rénale étaient les suivants : DFG à 87 mL/min, créatinine plasmatique à 87 µmol/mL et protéinurie à 10 mg/mmol.

A la fin du traitement, les paramètres de la fonction rénale étaient les suivants : DFG à 74,5 mL/min, créatinine plasmatique à 93 µmol/mL et protéinurie à 0,03 mg/mmol. En ce qui concerne les données immunologiques, le typage HLA était DR. Les valeurs MFI allaient de 1191 à 1400. En ce qui concerne la survie du greffon, il n'y a pas eu de néphrectomie, pas de dialyse, pas de retour sur liste d'attente. Le patient était en vie. Le patient a terminé le traitement, il a reçu 50 perfusions. Le traitement a duré 241 jours.

Pour un 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).

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

Après 1 mois de traitement, les paramètres de la fonction rénale étaient les suivants : DFG à 58 mL/min, créatinine plasmatique à 144 µmol/mL et protéinurie à 0,225 mg/mmol.

A la fin du traitement, les paramètres de la fonction rénale étaient les suivants : DFG à 52 mL/min, créatinine plasmatique à 147 µmol/mL et protéinurie à 0,33 mg/mmol.

En ce qui concerne les données immunologiques, le typage HLA était A / DQ. Les valeurs MFI allaient de 1307 à 9195. En ce qui concerne la survie du greffon, il n'y a pas eu de néphrectomie, pas de dialyse, pas de retour sur liste d'attente. Le patient était en vie. Le

patient a terminé le traitement, il a reçu 49 perfusions. Le traitement a duré 203 jours.

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

Après 1 mois de traitement, les paramètres de la fonction rénale étaient les suivants : DFG à 34,5 mL/min, créatinine plasmatique à 188 µmol/mL et protéinurie à 0,045 mg/mmol.

A la fin du traitement, les paramètres de la fonction rénale étaient les suivants : DFG à 29,5 mL/min, créatinine plasmatique à 233 µmol/mL et protéinurie à 24 mg/mmol.

En ce qui concerne les données immunologiques, le typage HLA était A / B. Il n'y avait pas de spécificité HLA anti-classe I et HLA anti-classe II. Les valeurs MFI allaient de 2360 à 4659. En ce qui concerne la survie du greffon, il n'y a pas eu de néphrectomie ni de dialyse. Le patient était en vie. Le patient a terminé le traitement, il a reçu 2 perfusions et est retourné sur la liste d'attente de greffon.

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

Les paramètres de la fonction rénale après un mois de traitement n'ont pas été reportés.

Patients ayant subi une transplantation cardiaque

Des données de suivi ont été recueillies pour 7 des 9 patients inclus.

Les traitements concomitants ont été modifiés pour 4 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 5 patients ne sont pas retournés sur la liste d'attente (2 DM). Par ailleurs, 4 patients sont décédés et 3 sont restés en vie pendant le suivi.

Suivi post-traitement

Sept fiches de suivi post-traitement ont été reçues pour les patients ayant terminé leur traitement ou venus pour un suivi.

Leur FEVG Moyenne était de $33,6 \pm 13,1\%$ - médiane 25,0% [min: 20 – max: 55], 5 patients (55.6%) présentaient un score NYHA de stade IV (2 NYHA stade 2, 2 DM), 4 patients (44.4%) présentaient des œdèmes des membres inférieurs (2 sans, 3 DM). Les informations sur la vasculopathie d'allogreffe cardiaque étaient pour la plupart manquantes.

Patients ayant subi une transplantation pulmonaire

Des données de suivi ont été reçues pour 12 des 15 patient inclus ayant subi une transplantation pulmonaire.

Après 1 mois de traitement, les traitements concomitants ont été modifiés pour 3 patients (2 pendant la période couverte pas ce rapport). Au total 5 patients ont vu l'un de leurs traitements concomitants modifié au cours du suivi. A la fin du traitement, 8 patients (53,3%) ont vu leur VEMS diminuer de plus de 50% ou de plus de 500mL (5DM).

d. Données nationales de pharmacovigilance

Données collectées au cours de la période couverte

Informations générales

Durant la période couverte (i.e. 29 Décembre 2024 – 28 Décembre 2025), 14 nouveaux patients ont été inclus dans la CPC. Huit cas ont été reportés au cours de la période couverte par ce rapport. Parmi ces 8 cas, tous ont été considérés comme sérieux et 2 ont eu une issue fatale. Durant la période couverte par ce rapport, les informations de suivi ont été reçues uniquement pour 4 patients précédemment inclus dans le CPC. Parmi ces 4 patients, 3 n'ont pas eu de nouvel évènement indésirable ou de situation spéciale, 1 patient a présenté de l'urticaire comme évènement additionnel.

En ce qui concerne les 2 cas avec une issue fatale, un cas a rapporté des complications cardiovasculaires/Thrombose de la valve mitrale, hémorragie intra-alvéolaire d'une valve (thrombocytopénie/anticoagulants) + rejet ; détresse respiratoire sur OAP (œdème pulmonaire aigu), Progression du rejet de transplantation/rejet humoral et Infection. Ces évènements ont eu lieu dans les 6 mois et 15 jours après la première dose de Berinert® et ont conduit au décès. Le rapporteur a considéré l'évènement "Infection" comme non relié à Berinert® et les évènements complications cardiovasculaires/Thrombose de la valve mitrale, hémorragie intra-alvéolaire d'une valve (thrombocytopénie/anticoagulants) + rejet, complication infectieuses/ thrombose septique d'un cathéter Port-à-Cath retiré, complications Infectieuses/ Staphylococcus capitis, complications Infectieuses/possible pneumonie avec Stenotrophomonas maltophilia comme reliés à Berinert®.

Le second cas reporté un rejet humoral résistant au traitement ayant entraîné le décès. Le rapporteur n'a pas fourni d'évaluation de la gravité ni de la causalité.

29 évènements indésirables liés à un médicament ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de CSL. Parmi eux, 26 étaient graves et 3 non-graves. Tous sont des effets indésirables non listés. La SOC la plus représentée était "Infections et Infestations" avec 17 des 29 (58,6%) évènements indésirables liés à un médicament.

Durant la période couverte par ce rapport, 5 situations spéciales ont été reportées, dont 3 avec un évènement indésirable lié à un médicament. Ces 3 cas reportaient un manque d'efficacité.

Données cumulées

Informations générales

Depuis le début du CPC (c'est-à-dire du 29 décembre 2021 au 28 décembre 2025), 13 cas ont été rapportés. Parmi ces 13 cas qui décrivent des évènements indésirables, tous ont été considérés comme graves et 6 ont eu une issue fatale. Cinquante évènements indésirables

liés à un médicament ont été rapportés et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de CSL. Parmi eux 47 étaient graves et 3 non-graves. Tous étaient des événements indésirables liés à un médicament, non listés. La SOC la plus représentée était “Infections et Infestations” avec 25 des 50 (50,0%) événements indésirables liés à un médicament.

Six cas ont eu une issue fatale :

- Une patiente a présenté un choc cardiogénique réfractaire et un choc septique réfractaire ayant conduit à une issue fatale alors qu'elle était traitée par Berinert®. Les informations fournies étaient trop limitées pour permettre une évaluation adéquate. Ce cas a été évalué par CSL Behring comme étant non relié pour les événements infectieux et non évaluable pour les autres événements rapportés.
- Un patient a présenté 3 épisodes de choc cardiogénique (les 2 derniers pendant qu'il était traité par Berinert® 500) et un choc septique conduisant au décès. Le rapporteur a considéré le choc cardiogénique comme non relié et le choc septique comme relié au traitement.
- Un patient de 50 ans a présenté une mort subite à domicile / un probable trouble du rythme ventriculaire / des séquelles du rejet de greffe, 4 mois et 5 jours après la première perfusion de Berinert® 500. Une inefficacité du traitement a également été rapportée. La causalité n'a pas été évaluée par le rapporteur. Ces événements ont été évalués par CSL Behring comme étant non reliés.
- Une patiente de 51 ans a reçu une transplantation cardiaque. Elle a présenté un dysfonctionnement de la greffe et un rejet de greffe au cours de son traitement par Berinert®. Quatre mois et 27 jours après la première perfusion de Berinert® 500 et 10 jours après la dernière perfusion, la patiente a présenté un choc cardiogénique conduisant au décès. Il existait chez cette patiente des difficultés d'observance du traitement. Le rapporteur a considéré le choc cardiogénique comme relié au traitement et n'a pas fourni de causalité pour les autres événements. Tous les événements ont été évalués par CSL Behring comme étant non reliés au traitement.
- Les 2 autres cas ont été décrits dans la section sur la période couverte par ce rapport.

Situations particulières avec ou sans Effet Indésirable

Durant la période cumulative, 7 cas de situations spéciales ont été rapportés, dont 4 avec des événements indésirables liés à un médicament. Tous rapportés un manque d'efficacité au cours du CPC.

3- Conclusion

Ce rapport couvre la 6^{ème} période du CPC (du 29 décembre 2024 au 28 décembre 2025).

Durant cette période, 14 patients (1 ayant subi une transplantation cardiaque et 13 ayant

subi une transplantation pulmonaire) ont été inclus. Il faut noter que 13 patients sur 14 ont été traités par Berinert® après l'approbation du CPC par l'ANSM, mais avant le début de la collecte des données. Cela s'explique par l'initiative d'un médecin qui a saisi rétrospectivement les données des patients. La saisie rétrospective était possible.

Depuis le début du CPC (soit le 29 décembre 2021), 34 patients ont été créés dans la base de données. 32 patients ont été inclus par 14 médecins. 32 fiches d'initiation de traitement et/ou de suivi ont été complétées et présentées dans ce rapport.

Des informations sur le traitement ont été collectées pour les 32 patients : 8 patients ayant subi une transplantation rénale, 9 patients ayant subi une transplantation cardiaque et 15 patients ayant subi une transplantation pulmonaire. La durée de suivi dans le CPC était de moins d'un mois pour 12 d'entre eux.

Des données de suivi ont été recueillies pour 12 des 15 patients ayant subi une transplantation pulmonaire, ce qui a permis d'obtenir une meilleure vue d'ensemble de l'effet de Berinert® dans ce contexte par rapport aux rapports précédents.

Huit cas ont été rapportés durant la période couverte par ce rapport. Parmi ces 8 cas qui décrivent des événements indésirables, tous ont été considérés comme graves et 2 ont eu une issue fatale. 29 événements indésirables liés à un médicament ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de CSL. Parmi eux, 26 étaient graves et 3 non-graves. Tous sont des effets indésirables non listés. La SOC la plus représentée était "Infections et Infestations" avec 17 des 29 (58,6%) événements indésirables liés à un médicament.

La balance bénéfice/risque de Berinert® pour son utilisation dans le cadre des indications approuvées par son AMM reste inchangée. Cependant, la balance bénéfice/risque de Berinert® dans l'indication spécifique couverte par le CPC ne peut pas être déterminée en raison de données collectées limitées et du contexte clinique particulièrement lourd des lourdes conditions médicales des patients.