JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Inhibiteur de C1 estérase humaine

Nom commercial

BERINERT®

OMEDIT IDF 2022

Version : 12

Création : Octobre 2009
Révision : Décembre 2022

RCP Berinert® (500UI ; 1500UI)

INDICATIONS AMM

- **Traitement des poussées aiguës d'angiœdème héréditaire de type I et II (AOH)**

AMM	■ 19/03/2009
Avis HAS/CT	■ 08/07/2009 (dosage à 500 UI), 23/09/2015 (dosage à 1 500UI), 19/09/2018 (réévaluation)
Agrément aux collectivités	■ 21/08/2009 (dosage à 500 UI), 29/12/2015 (dosage à 1 500UI)
Liste en sus	■ 29/09/2009 (dosage à 500 UI), 10/08/2016 (dosage à 1 500UI)

Un nouvel avis CT a été rendu le 19/09/2018, dont les conclusions ne changent pas celles rendues en 2009.

SMR important

ASMR III (modérée pour Berinert 500UI) en termes de délai médian jusqu'à l'amélioration du symptôme chez les patients avec une première crise d'AOH.

ASMR V (pas d'amélioration, pour Berinert 1500 UI = complément de gamme)

Pertinence scientifique

► **HAS/PNDS relatif à l'angioedème héréditaire** (CREAK, MaRIH – Mars 2021)

► **Etude impact I** (Krassilnikova, Craig, et Craig 2010) **:** phase II/III, randomisée versus placebo en double-aveugle, chez 124 patients avec angiœdème héréditaire (AOH) cutané et/ou abdominal.

Après une injection ou perfusion, une diminution significative du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été observée avec BERINERT 20 U/kg par rapport au placebo 0,50 heure [0,1 –24] sous BERINERT versus 1,50 [0,20–24] sous placebo, p=0,00253.

►Pour la prise en charge de l'angiœdème héréditaire, voir aussi les recommandations des conférences internationales de consensus (Caballero et al. 2012).

Nouvelles données cliniques disponibles : résultats définitifs de l'étude de suivi qui confirment l'efficacité de BERINERT® sur une **durée médiane de 24 mois** [0-51 mois] pour un nombre médian de 7 crises [1-184 crises]. Pas de nouveau signal en lien avec la tolérance.

- **Prévention des crises d'angiœdème héréditaire de type I et II (AOH) avant une intervention**

AMM	■ 02/08/2013
Avis HAS/CT	■ 19/02/2014 (dosage à 500 UI), 23/09/2015 (dosage à 1 500UI), 19/09/2018 (réévaluation)
Agrément aux collectivités	■ 21/08/2009 (dosage à 500 UI), 29/12/2015 (dosage à 1 500UI)
Liste en sus	■ 29/09/2009 (dosage à 500 UI), 10/08/2016 (dosage à 1 500UI)

Un nouvel avis CT a été rendu le 19/09/2018, dont les conclusions ne changent pas celles rendues en 2014.

SMR important

ASMR inexistante (V) par rapport aux traitements déjà disponibles.

ASMR V pour Berinert 1500 UI/Berinert 500UI = complément de gamme.

Pertinence scientifique

► **HAS/PNDS relatif à l'angioedème héréditaire** (CREAK, MaRIH – Mars 2021)

► **Revue Cochrane** (novembre 2022) **relative aux traitements préventifs des crises d'AOH.** Le C1-INH, le bérotralstat, le lanadelumab et le danazol semblent réduire le risque de crises d'AOH et augmenter la qualité de vie des personnes atteintes d'AOH. Les médicaments ne semblent pas entraîner une augmentation des effets secondaires (niveau de preuve limité au regard du faible nombre d'études et de participants/étude).

► **Etude Bork** (Bork et al. 2011) : étude rétrospective dont l'objectif était de comparer le nombre d'AOH apparu après extraction dentaire chez des patients prétraités ou non par inhibiteur de C1 estérase. Cette étude a concerné 171 patients suivis dans un service de dermatologie en Allemagne qui ont été interrogés a posteriori sur le nombre de crises d'AOH apparues après une extraction dentaire.

Des œdèmes ont été observés pour 124/577 (21,5%) interventions chez des patients sans prophylaxie versus 16/128 (12,5%) interventions chez des patients prétraités par C1-INH, p<0,035. Cette différence a été significative uniquement dans le groupe traité à la dose de 1 000 UI mais pas dans le groupe traité à des doses de 500 UI.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, les résultats qui sont purement exploratoires doivent être interprétés avec prudence. Ils devront être confirmés par des études cliniques.
Nouvelles données cliniques disponibles : résultats définitifs de l'étude de suivi qui confirment l'efficacité de BERINERT® sur une **durée médiane de 24 mois** [0-51 mois] pour un nombre médian de 7 crises [1-184 crises]. Pas de nouveau signal en lien avec la tolérance.

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNEL (CPC)
ex- RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

- Traitement de sauvetage des épisodes de rejet humoral réfractaire au traitement standard chez les patients transplantés cardiaques, rénaux ou pulmonaires qui ne peuvent pas participer à l'étude clinique NCT03221842, et associé aux traitements standards à base d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) et échanges plasmatiques

ANSM/RTU ■ 16/07/2019
cf Décision du 16/07/2019 portant RTU pour Berinert 500UI
cf protocole (juillet 2019, V1)
HAS ■Avis positif rendu par le collège de la HAS
cf. Décision n° 2019.0170/DC/SEM du 17 juillet 2019)
Liste en sus ■ JO 08/10/2021 (prise en charge pour une durée de 3 ans)
cf Arrêté du 6 octobre 2021 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une RTU

Pertinence scientifique :
Un essai de phase I/II versus placebo portant sur 20 patients transplantés rénaux, à très haut risque de rejet humoral, après désimmunisation (avant la greffe) a montré un bénéfice potentiel de BERINERT puisqu'aucun épisode de rejet n'a été observé dans le groupe traité contre 10% dans le groupe placebo durant le premier mois après la greffe.
Une étude pilote récemment publiée portant sur un inhibiteur de la C1 estérase dérivé du plasma humain, en association avec les IgIV et les échanges plasmatiques, pour le traitement du rejet humoral rénal suggère que l'inhibiteur de la C1 estérase pourrait protéger le greffon.
Une autre étude réalisée par une équipe française, a montré qu'un traitement à plus long terme avec BERINERT pourrait être utilisé pour traiter des épisodes de rejet réfractaires aux IgIV et aux échanges plasmatiques. Les données scientifiques disponibles en transplantation rénale apportent une présomption de l'efficacité de l'inhibition du complément par la C1 estérase dans le rejet humoral pulmonaire et cardiaque. Il existe une reconnaissance accrue du rôle délétère des DSA et de l'activation du complément par la voie classique dans la dysfonction des greffons pulmonaires et cardiaques. Le dépôt endothélial des fractions C3d ou C4d, témoin de l'activation du complément secondaire à l'interaction des DSA avec la cellule cible dans le greffon a été reconnu comme un biomarqueur central pour le diagnostic de rejet humoral en transplantation cardiaque et pulmonaire.
Djamali et al., 2014 ; Montgomery et al., 2016 ; Vo et al., 2015.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELLES UNE ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE A ETE REALISEE

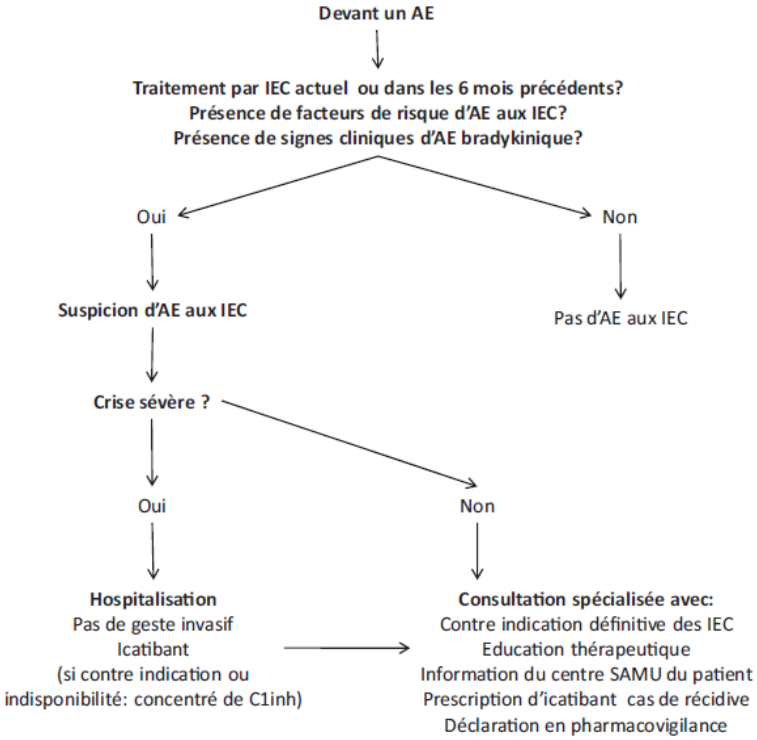
- **Traitement des angiœdèmes bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Situation clinique hors référentiel ■ **OUI**
ANSM/Retour sur la séance de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé (7 juillet 2016) : Lors de sa séance du **21 avril 2016**, la Commission a rendu un **avis négatif** sur la mise en place d'une RTU pour les spécialités Firazyr® (icatibant) et Berinert® (inhibiteur de la C1 estérase humaine) dans le traitement des angio-oedèmes bradykiniques induits par les IEC. Etant donné les difficultés que représentent la prise en charge de cette pathologie à la fois en termes de diagnostic et de traitement, la Commission a exprimé son souhait de réexaminer le dossier si de nouvelles données étaient disponibles. Un point de suivi sur ce dossier a été présenté à la Commission. L'ANSM a en effet engagé des discussions avec le centre de référence sur la prise en charge des angio-oedèmes (CREAK) sur la possibilité de mettre en place :
- une **analyse rétrospective** des données disponibles sur la prise en charge des cas d'angio-oedèmes liés au IEC en France,
- des **études prospectives** évaluant Firazyr® et Berinert® dans cette indication.

ANSM 29/10/2015 : **sursis à statuer sur la mise en place d'une RTU** dans cette indication, **dans l'attente de données complémentaires** (notamment sur Firazyr®) **et d'un éclairage du CREAK** (Centre de référence national des angiœdèmes) *(avis de la commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°20 du 29/10/2015)*

Pertinence scientifique

► Algorithme de prise en charge des angiœdèmes aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Nosbaum et al. 2013) :



► L'utilisation des traitements approuvés pour le traitement des poussées aiguës d'angiœdème héréditaire a abouti à une résolution rapide des symptômes et l'évitement de l'intubation. (Culley, DiBridge, et Wilson 2015)

► Lorsque les crises sont graves, les traitements prescrits dans les formes héréditaires doivent être utilisés. (Fain et al. 2015)

► Etude de BRAS (2015) multicentrique de phase 2 (faible effectif : n = 27), comparant une prise en charge des AO induits par les IEC à une prise en charge « classique » par corticoïdes + antiH1. Le critère principal était le délai avant résolution de l'œdème, et sur ce critère, l'icatibant a été plus efficace que la prise en charge usuelle (8h vs 27h). Cette étude a été financée de façon mixte par le laboratoire et un fonds de recherche allemand.

A NOTER : *le CREAK propose un numéro d'urgence et un service d'aide au diagnostic et à la prise en charge de ce type d'angioœdèmes.*

- **Prophylaxie au long terme des crises d'angiœdème héréditaire de type I et II**

Indication hors AMM

Mars 2021 : HAS/PNDS Angioedème héréditaire (CREAK, MaRIH) : « Bien que n'ayant pas l'AMM dans la prophylaxie au long terme, le Bérinert® est également utilisé dans cette indication de façon sûre et efficace sur avis d'experts du CREAK ».

Références bibliographiques :

Baş M et al, A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema, N Engl J Med. 2015 Jan 29; 372(5):418-25

Bork, Konrad, Jochen Hardt, Petra Staubach-Renz, et Guenther Witzke. 2011. « Risk of Laryngeal Edema and Facial Swellings after Tooth Extraction in Patients with Hereditary Angioedema with and without Prophylaxis with C1 Inhibitor Concentrate: A Retrospective Study ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 112 (1): 58-64.

Caballero, Teresa, Henriette Farkas, Laurence Bouillet, Tom Bowen, Anne Gompel, Christina Fagerberg, Janne Bjökander, et al. 2012. « International Consensus and Practical Guidelines on the Gynecologic and Obstetric Management of Female Patients with Hereditary Angioedema Caused by C1 Inhibitor Deficiency ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129 (2): 308-20.

Culley, Colleen M., Julie N. DiBridge, et Gregory L. Wilson. 2015. « Off-Label Use of Agents for Management of Serious or Life-Threatening Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema ». *The Annals of Pharmacotherapy*, septembre.2015.

Djamali *et al.* Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. Am J Transplant. 2014; 14:255-271.

Fain, Olivier, Arsène Mekinian, Delphine Gobert, Cam-Anh Khau, et Nicolas Javaud. 2015. « [Drug induced angioedema (ACE-inhibitors and other)] ». *Presse Médicale (Paris, France: 1983)* 44 (1): 43- 47. doi:10.1016/j.lpm.2014.07.019.

Krassilnikova, Svetlana, Ethan T. Craig, et Timothy J. Craig. 2010. « Summary of the International Multicenter Prospective Angioedema C1-Inhibitor Trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2) ». *Expert Review of Clinical Immunology* 6 (3): 327-34..

Montgomery *et al.* Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. Am J Transplant. 2016 May 16.

Nosbaum, A., L. Bouillet, B. Floccard, N. Javaud, D. Launay, I. Boccon-Gibod, et O. Fain. 2013. « Prise en charge des angiœdèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : recommandations du Centre de référence national des angiœdèmes ». *La Revue de Médecine Interne* 34 (4): 209-13.

Vo *et al.* A phase I/II placebo-controlled trial of C1-inhibitor for prevention of antibody-mediated rejection in HLA sensitized patients. Transplantation. 2015; 99: 299-308.