

# Résumé de rapport de synthèse Autorisation d'accès compassionnel

## TYVASO - (solution de tréprostinil inhalée)

Rapport n°1 - Période du 21 juillet 2023 au 20 juillet 2024

Date du rapport : 19/09/2024

|                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agence Nationale de Sécurité du<br/>Médicament et des produits de<br/>santé (ANSM)</b><br><br>143-147 Bd Anatole France<br>93285 Saint Denis Cedex | <b><u>Titulaire d'une autorisation d'usage<br/>compassionnel :</u></b><br><br><b>FERRER International</b><br><b>SA 5<sup>th</sup> planta</b><br><b>Avenida Diagonal 549</b><br><b>08029 Barcelone</b><br> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**SIGNATURE (QPPV OU PERSONNE DÉLÉGUÉE) :**

**NOM :** Gemma Ruiz Arlandis, PhD. Senior PV Manager et Deputy EUQPPV

**ADRESSE :** Ferrer Internacional SA. Av. Diagonal 549, 08029, Barcelona ; Espagne

**EMAIL :** [gruizar@ferrer.com](mailto:gruizar@ferrer.com) / [pharmacovigilance@ferrer.com](mailto:pharmacovigilance@ferrer.com)

**NUMÉRO DE TÉLÉPHONE :** +34 690 164 190

## **1. INTRODUCTION**

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament TYVASO (0,6 mg/ml solution pour inhalation par nébuliseur) dans l'indication suivante : hypertension pulmonaire de l'adulte pré-capillaire sévère du groupe 3 (classification OMS) associée à une pneumopathie interstitielle fibrosante et définie par les critères suivants : résistance vasculaire pulmonaire (RVP)  $\geq 5$  Unités Woods, pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)  $\geq 25$  mm Hg, pression capillaire d'obstruction (PAPO)  $\leq 15$  mm Hg. En cas de connectivité : capacité vitale forcée (CVF)  $< 70$  %.

La mise à disposition du médicament dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel a démarré en mars 2023 (1<sup>er</sup> patient traité).

A ce jour, ce médicament ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

## **2. DONNÉES COLLECTÉES DANS LE CADRE DE L'AAC**

### **2.1 Caractéristiques des patients au cours de la période couverte par ce rapport**

#### **2.1.1 Nombre de patients inclus pendant la période**

Sur la période couverte par ce rapport, entre le 21 juillet 2023 et le 20 juillet 2024, des AAC ont été délivrées pour 104 patients.

#### **2.1.2 Nombre total de patients exposés au cours de la période**

Les 104 patients bénéficiant de l'AAC ont tous été exposés au traitement.

Sur l'ensemble, 35 formulaires d'initiation de traitement contenant des données ont été reçus par Ferrer Internacional SA, soit un taux de 33,7 %.

Certains patients avaient commencé leur traitement avant la mise en place du PUT et n'ont donc pas de fiche d'initiation de traitement.

#### **2.1.3 Durée du suivi des patients**

Compte tenu des données disponibles limitées pour ces 104 patients, la durée médiane du suivi du traitement ne peut être calculée.

2.1.4 Caractéristiques des 104 patients

- **Sexe :**
  - Hommes : 76 soit 73,1%.
  - Femmes : 28, soit 26,9%.
- **Âge :**
  - Tous les patients sont des adultes âgés de 29 à 84 ans (âge moyen : 70 ans, âge médian : 72 ans). 75% des patients sont âgés de plus de 75 ans.
- **Poids :**
  - Les données n'ont été fournies dans les formulaires d'initiation du traitement que pour 35 patients (33,7 % de l'ensemble des patients inclus).
  - Les 35 patients ont un poids compris entre 38 et 120 kg (poids moyen : 74,4 kg, poids médian : 69 kg).
  - 10 d'entre eux ont un indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

2.1.5 Caractéristiques de la maladie

Selon les informations disponibles, les principales caractéristiques de la maladie des 104 patients inclus sont les suivantes :

- **Origine de la pneumopathie interstitielle fibrosante :** sur les 104 patients, les informations sur l'origine de la pneumopathie interstitielle fibrosante ne sont disponibles que pour 94 d'entre eux :
  - Fibrose pulmonaire idiopathique pour 35 patients (33,7%).
  - Fibrose pulmonaire et emphyseme combinés pour 16 patients (15,4%).
  - Pneumopathie interstitielle non spécifique pour 14 patients (13,5%).
  - Maladie du tissu conjonctif (sclérodermie, syndrome des anti-synthétases) pour 13 patients (12,5%).
  - Pneumopathie d'hypersensibilité chronique pour 10 patients (9,6%).
  - Fibrose pulmonaire non spécifiée pour 6 patients (5,8%).
- **Comorbidités :**
  - 33 patients (31,7%) ont des comorbidités renseignées, dont les principales sont hypertension (69%), diabète (39%), fibrillation atriale (24%), apnée du sommeil (36%) et l'obésité (36%).
  - 90% des patients présentent au moins 2 comorbidités.
- **Traitements concomitants**

L'information est renseignée pour 34 patients (32,7%) avec essentiellement de l'oxygénothérapie, nintedanib et pirfenidone.

## **2.2 Conditions d'utilisation du médicament**

Sur la base des données disponibles pour 51 patients pour lesquels au moins une fiche a été renseignée parmi les 104 patients inclus, il ressort que TYVASO a été utilisé dans les conditions définies par le protocole d'utilisation thérapeutique et de collecte d'informations. Aucune utilisation abusive ou non conforme à l'étiquetage n'a été rapportée.

## **2.3 Données d'efficacité**

### **2.3.1 Évaluation de l'efficacité du traitement**

Selon le protocole d'utilisation thérapeutique, 13 critères d'efficacité sont définis : test de marche de 6 minutes (6MWT), volume expiratoire forcé en secondes (VEMS), capacité vitale forcée (CVF), oxyde de carbone pulmonaire de diffusion (DLCO), vitesse maximale de la régurgitation tricuspide, excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE), TAPSE/pression artérielle pulmonaire systolique, diamètre diastolique du ventricule droit, PAPm, PVR, Pression capillaire obstructive, BNP, NT-proBNP.

Néanmoins, le grand nombre de données manquantes dans les formulaires d'initiation et de suivi partiellement remplis ne permet pas de réaliser une analyse fiable établissant l'efficacité du produit.

## **2.4 Données sur la mortalité**

### **2.4.1 Décès survenus au cours de la période**

Parmi les 104 patients inclus, 11 décès ont été signalés au cours de la période.

Sur les 11 patients décédés, 8 (73 %) sont décédés en raison de la progression de la maladie, 2 (18 %) sont décédés des suites d'un trouble cardiaque (choc cardiogénique ischémique, arrêt cardio-respiratoire), et 1 (9 %) est décédé des suites d'une exacerbation de la fibrose pulmonaire.

## **2.5 Données sur la qualité de vie**

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique.

## 2.6 Données de pharmacovigilance françaises

TYVASO - (solution de tréprostinil inhalée)

### 2.6.1 Données collectées au cours de la période

#### 2.6.1.1. Chiffres/ données répertoriées

Sur la période couverte par ce rapport, 19 cas de pharmacovigilance ont été collectés, dont 4 cas graves et 15 cas non graves. Sur les 4 cas graves, 1 cas a été associé à une issue fatale.

**Tableau 1 : Tableau indiquant le nombre de cas au cours de la période couverte par le présent rapport**

| Nombre de cas sur la période (Total) | Nombre de cas graves au cours de la période | Nombre de cas avec une issue fatale sur la période | Nombre de cas non graves au cours de la période |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 19                                   | 4                                           | 1                                                  | 15                                              |

Parmi les 19 cas de pharmacovigilance, 38 effets indésirables ont été signalés, dont 12 effets graves et 26 effets non graves, voir tableau ci-dessous.

La nature attendue ou inattendue des effets indésirables signalés a été évaluée sur la base de l'information produit américaine initiale de TYVASO (tréprostinil) solution pour inhalation, pour utilisation par inhalation orale (Approbation : 2002, Révision : 05/2022).

**Tableau 2 : Tableau énumérant le nombre d'effets indésirables (par PT) présentés par système d'organes (SOC) et par gravité**

| SOC                            | Effet indésirable                        | Nombre d'événements indésirables graves |           | Nombre d'événements indésirables non graves |            | Nombre total d'événements indésirables |            |
|--------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|---------------------------------------------|------------|----------------------------------------|------------|
|                                |                                          | Listés                                  | Non listé | Listés                                      | Non listés | Listés                                 | Non listés |
| Affections cardiaques          | syndrome coronarien aigu                 | 0                                       | 1         | 0                                           | 0          | 0                                      | 1          |
|                                | infarctus du myocarde                    | 0                                       | 1         | 0                                           | 0          | 0                                      | 1          |
| Affections gastro-intestinales | douleur abdominale supérieure            | 0                                       | 0         | 0                                           | 1          | 0                                      | 1          |
|                                | Nausées                                  | 1                                       | 0         | 0                                           | 0          | 1                                      | 0          |
| Troubles généraux              | Décès                                    | 0                                       | 1         | 0                                           | 0          | 0                                      | 1          |
|                                | médicament inefficace                    | 0                                       | 0         | 0                                           | 2          | 0                                      | 2          |
|                                | traitement sans réponse                  | 0                                       | 0         | 0                                           | 1          | 0                                      | 1          |
| infections et les infestations | infection fongique buccale               | 0                                       | 1         | 0                                           | 1          | 0                                      | 2          |
| blessures,                     | fracture de la clavicule                 | 0                                       | 1         | 0                                           | 0          | 0                                      | 1          |
| Affections du système nerveux  | Céphalée                                 | 0                                       | 0         | 2                                           | 0          | 2                                      | 0          |
|                                | Migraine                                 | 0                                       | 1         | 0                                           | 0          | 0                                      | 1          |
|                                | Syncope                                  | 1                                       | 0         | 0                                           | 0          | 1                                      | 0          |
| Problème avec le dispositif    | Problème avec un dispositif électronique | 0                                       | 0         | 0                                           | 1          | 0                                      | 1          |
|                                | non fonctionnement du dispositif         | 0                                       | 0         | 0                                           | 1          | 0                                      | 1          |
|                                | problème d'affichage sur le dispositif   | 0                                       | 0         | 0                                           | 1          | 0                                      | 1          |

|                                                     |                                                 |    |   |    |   |    |   |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----|---|----|---|----|---|
|                                                     | problème de source d'alimentation du dispositif | 0  | 0 | 0  | 1 | 0  | 1 |
|                                                     | problème d'excursion de température du produit  | 0  | 0 | 0  | 1 | 0  | 1 |
| Affections psychiatriques                           | Stress                                          | 0  | 0 | 0  | 1 | 0  | 1 |
| troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Toux                                            | 2  | 0 | 8  | 1 | 10 | 1 |
|                                                     | Dyspnée                                         | 0  | 1 | 0  | 3 | 0  | 4 |
|                                                     | Hypoxie                                         | 0  | 1 | 0  | 0 | 0  | 1 |
|                                                     | maladie pulmonaire interstitielle               | 0  | 0 | 0  | 1 | 0  | 1 |
| Total                                               |                                                 | 12 |   | 26 |   | 38 |   |

### 2.5.1.2 Analyse des données

Sur les 19 cas de pharmacovigilance reçus, on comptait 38 événements indésirables :

➔ Un (1) cas rapportant une issue fatale.

Les informations initiales étant limitées, la cause exact du décès n'a pas pu être établie, mais une progression de la maladie pourrait être en cause.

➔ Six (6) cas ont rapporté des événements inattendus.

Des traitements concomitants et des comorbidités pouvant être à l'origine de ces événements étaient également rapportés pour ces cas. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

➔ Six (6) cas liés à des événements attendus ont été reçus.

Six (6) cas d'événements indésirables attendus (toux) ont été reçus au cours de cette période, en lien avec l'utilisation de TYVASO. Ces cas confirment le profil de sécurité déjà établi pour ce produit, tel que documenté dans les essais cliniques (la toux étant un effet indésirable fréquemment rapporté). Aucun événement inattendu ou divergent par rapport au profil de sécurité établi n'a été observé. Aucun cas d'exposition maternelle ou d'allaitement n'a été rapporté.

Ont également été rapportés :

➔ Trois (3) cas d'inefficacité de médicament.

➔ Un (1) cas d'erreur de stockage du produit : par inadvertance, un dispositif encore dans son emballage a été placé dans un réfrigérateur pendant environ 15 minutes. Aucun impact sur le fonctionnement du dispositif ou sur le médicament n'a été rapporté.

➔ Deux (2) cas de défaut qualité du produit :

**Premier dysfonctionnement** : Un dispositif ne chargeait pas et ne fonctionnait que lorsqu'il était connecté à une source d'alimentation. Après investigation, aucun défaut technique n'a été confirmé.

Le dispositif a ensuite fonctionné normalement après un cycle de charge complet. Aucune action corrective n'a été jugée nécessaire.

**Deuxième dysfonctionnement** : Un autre dispositif a cessé de fonctionner, émettant un bip continu et ne s'allumant pas. L'investigation a révélé une infiltration d'eau ayant causé de la corrosion sur certaines pièces internes. Après nettoyage et remplacement des pièces affectées, le dispositif a fonctionné normalement.

Ces cas représentent des événements isolés sans identification d'un problème systémique nécessitant des actions correctives. Aucun événement indésirable n'a été associé à ces deux cas de défaut qualité.

### 3. CONCLUSION

Au vu des informations actuellement disponibles dans le cadre de cet accès compassionnel au cours de la période couverte par ce rapport, il n'est pas identifié de signal modifiant le profil de sécurité connu du Tysavo.

La prochaine période couverte sera du 21 juillet 2024 au 20 juillet 2025