

Résumé du rapport périodique - Autorisation d'accès compassionnel

TYVASO - (solution de tréprostinil pour inhalation)

Rapport n° 2 - Période du 21 juillet 2024 au 20 juillet 2025

Date du rapport : 19/09/2025

Agence nationale de sécurité du médicament
Médicaments et produits de santé (ANSM)

143-147 Bd Anatole France
93285 Saint Denis Cedex

Titulaire de l'autorisation d'accès compassionnel :



FERRER International
SA 5e étage
Avenida Diagonal 549
08029 Barcelone

SIGNATURE (QPPV OU PERSONNE DÉLÉGUÉE) :

NOM : Gemma Ruiz Arlandis, PhD. Responsable senior PV et EUQPPV adjointe
ADRESSE : Ferrer Internacional SA. Av. Diagonal 549, 08029, Barcelone ; Espagne

EMAIL:gruizar@ferrer.com / pharmacovigilance@ferrer.com

NUMÉRO DE TÉLÉPHONE : +34 690 164 190

Table des matières

1. INTRODUCTION

2. DONNÉES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ACCES COMPASSIONNEL

2.1 Caractéristiques des patients pendant la période couverte par le présent rapport

2.1.1 Nombre de patients inclus pendant la période

2.1.2 Nombre total de patients exposés pendant la période

2.1.3 Durée du suivi des patients

2.1.4 Caractéristiques des 115 patients

2.1.5 Caractéristiques de la maladie

2.2 Conditions d'utilisation du médicament

2.3 Données d'efficacité

2.3.1 Évaluation de l'efficacité du traitement

2.4 Données sur la mortalité

2.4.1 Décès survenus pendant la période

2.5 Données sur la qualité de vie

2.5.1 Données recueillies pendant la période

2.5.2 Analyse des données

3 CONCLUSION

1. INTRODUCTION

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a accordé une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament TYVASO (solution à 0,6 mg/ml pour inhalation par nébuliseur) dans l'indication : « *hypertension pulmonaire précapillaire sévère chez les adultes 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 $\leq$ 15 mm Hg. En cas de maladie du tissu conjonctif : capacité vitale forcée (CVF) $>$ 70 %.* »

Le médicament est devenu disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel en mars 2023 (1^{er} patient traité).

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

2. DONNÉES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ACCES COMPASSIONNEL

2.1 Caractéristiques des patients pendant la période couverte par le présent rapport

2.1.1 Nombre de patients inclus pendant la période

Au cours de la période couverte par ce rapport, entre le 21 juillet 2024 et le 20 juillet 2025, des AAC ont été délivrées pour 115 patients.

2.1.2 Nombre total de patients exposés pendant la période

Au total, 113 patients ont été exposés au traitement.

2.1.3 Durée du suivi des patients

Compte tenu des données disponibles pour les 115 patients inclus, la durée médiane du suivi du traitement ne peut être calculée.

2.1.4 Caractéristiques des 115 patients

Sexe	Hommes : 87 (75,7 %) Femmes : 28 (24,3 %)
Tranche d'âge	Âge moyen : 71 ans Âge médian : 73 ans

	Tous les patients étaient des adultes âgés de 33 à 85 ans. 62 % des patients avaient plus de 70 ans.
--	--

2.1.5 Caractéristiques de la maladie

D'après les informations disponibles, les principales caractéristiques de la maladie chez les 115 patients inclus sont les suivantes :

Origine de la fibrose pulmonaire interstitielle -

- Sclérodermie/sclérose systémique chez 5 patients (4 %)
- Fibrose pulmonaire idiopathique chez 40 patients (35 %)
- Maladie pulmonaire interstitielle non spécifique chez 22 patients (19 %)
- Autre maladie du tissu conjonctif chez 4 patients (3 %)
- Autre maladie pulmonaire interstitielle chez 9 patients (8 %)
- Pneumoconiose chez 1 patient (1 %)
- Syndrome de Sjögren chez 1 patient (1 %)
- Pneumopathie d'hypersensibilité chronique chez 7 patients (6 %)
- Fibrose pulmonaire et emphysème combinés chez 26 patients (23 %)

2.2 Conditions d'utilisation du médicament

D'après les données disponibles pour 115 patients pour lesquels au moins un formulaire a été rempli, il semble que TYVASO ait été utilisé dans les conditions définies par le protocole d'utilisation thérapeutique. Aucun cas d'utilisation abusive ou de non-respect de la notice n'a été signalé.

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 maximal en 1 seconde (VEMS), capacité vitale forcée (CVF), diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO), vitesse maximale de régurgitation tricuspидienne, excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE), TAPSE/pression artérielle pulmonaire systolique, diamètre télédiastolique du ventricule droit, pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm),

résistance vasculaire pulmonaire (RVP), pression capillaire bloquée, *peptide natriurétique de type B* (BNP), fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B (NT-proBNP).

Cependant, la grande quantité de données manquantes dans les formulaires d'initiation et de suivi partiellement remplis ne permet pas d'effectuer une analyse fiable pour établir l'efficacité du produit.

2.4 Données sur la mortalité

2.4.1 Décès survenus pendant la période

Parmi les 115 patients inclus, 17 décès ont été signalés au cours de la période.

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.

2.5.1 Données recueillies pendant la période

Au cours de la période couverte par le présent rapport, 34 cas de pharmacovigilance ont été recueillis, dont 20 cas graves et 14 cas non graves. Sur les 20 cas graves, 17 ont été d'évolution fatale.

Tableau 1 : Tableau répertoriant le nombre de cas sur la période couverte par le présent rapport

Nombre de cas au cours de la période (Total)	Nombre de cas graves au cours de la période	Nombre de cas d'issue fatale au cours de la période	Nombre de cas non graves au cours de la période
62 (34 liés, 28 non liés)	38 (20 liés, 18 non liés)	26 (17 liés et 9 non liés)	24 (14 liés, 10 non liés)

Parmi les 34 cas de pharmacovigilance, 44 événements indésirables ont été signalés, dont 22 événements graves et 22 réactions non graves. Vingt-neuf (29) cas ont été considérés comme non valides en raison de l'impossibilité d'identifier le patient.

La nature attendue ou inattendue des effets indésirables signalés a été évaluée sur la base des informations initiales sur le produit TYVASO (tréprostinil) en solution pour inhalation par voie orale (autorisation : 2002, révision : 05/2022) aux États-Unis.

Tableau 2 Tableau répertoriant le nombre d'effets indésirables (par terme préféré [PT]), par classe de systèmes d'organes (SOC) et par gravité.

SOC	PT	RÉFÉRENCÉ (L)/NON RÉFÉRENCÉ (UL)	GRAVE	NON GRAVES
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	L	0	3
	Dyspnée d'effort	UL	1	0
	Augmentation de la consommation d'oxygène	UL	1	0
	Diminution de la saturation en oxygène	UL	1	0
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Décès	UL	16	0
	Mort subite	UL	1	0
	Intolérance médicamenteuse	UL	0	2
	Médicament inefficace	UL	0	1
	Non-répondeur au traitement	UL	0	2
	Réponse partielle au traitement	UL	0	2
Problèmes liés au produit	Rupture de l'appareil	UL	0	1
	Problème de connexion de l'appareil	UL	0	3
	Problème électrique de l'appareil	UL	0	1
	Problème lié à l'appareil	UL	0	1
	Problème lié aux propriétés physiques de l'appareil	UL	0	1
	Problème d'alimentation électrique de l'appareil	UL	1	0
	Problème lié à un appareil non évalué	UL	1	0

Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	L	0	2
	Irritation de la gorge	L	0	1
	Douleur œsophagienne	UL	0	1
Troubles du système nerveux	Céphalées	L	0	1
TOTAL GÉNÉRAL			22	22

2.5.2 Analyse des données

- Cas d'issue fatale ou mettant la vie en danger :

17 cas d'issue fatale signalés pendant la période de référence :

Au total, 17 cas graves ayant entraîné le décès ont été signalés en France dans le cadre du programme d'accès compassionnel de Tyvaso (tréprostinil sodique inhalé) par l'intermédiaire de Ferrer et de son sous-distributeur, Clinigen. Ces cas, recueillis entre juillet 2024 et juillet 2025, concernaient des patients traités pour une hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle ou pour des indications non précisées.

Tous les rapports ont été sollicités et concernaient des patients recevant Tyvaso via le dispositif d'inhalation TD-300/A, avec des concentrations de tréprostinil systématiquement rapportées comme étant de 0,6 mg/mL. L'âge des patients variait de 63 à 81 ans, et la majorité d'entre eux étaient des hommes âgés.

Dans tous les cas, il a été noté que les patients présentaient des affections sous-jacentes graves telles qu'une hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle, qui sont connues pour être progressives et potentiellement mortelles, ce qui a pu contribué à l'issue fatale.

1 cas potentiellement mortel a été signalé

Un cas potentiellement mortel de bloc auriculo-ventriculaire complet (troisième degré) a été signalé pendant la période. Ce cas signalé à l'autorité réglementaire française concernait un patient de 80 ans recevant du Tyvaso (tréprostinil sodique) par inhalation via le dispositif TD-300/A pour traiter une hypertension pulmonaire. L'événement s'est produit environ 4,5 mois après le début du traitement et a été considéré comme cliniquement significatif et potentiellement mortel. Le patient présentait plusieurs facteurs de risque, tels qu'une cardiopathie ischémique, une hypertension pulmonaire et un âge avancé, qui ont

tous pu contribuer à l'événement. La dose de Tyvaso n'a pas été modifiée en réponse à cet événement et l'issue restait incertaine au moment du signalement. Bien que le déclarant n'ait pas fourni d'évaluation de causalité, la société a estimé que l'événement n'était pas lié au tréprostinil inhalé ou au dispositif d'administration, attribuant la cause probable au remodelage cardiaque lié à la maladie et à une cardiopathie ischémique comorbide.

- Situations particulières avec ou sans effets indésirables

Il n'y a eu qu'un seul cas grave de situation particulière : une plainte concernant un dysfonctionnement du dispositif, à savoir un problème de connexion du chargeur.

Sur la base des informations actuellement disponibles pour la période couverte par le présent rapport dans le cadre de ce programme d'accès compassionnel, aucun signal modifiant le profil de sécurité connu de Tyvaso n'a été identifié.

3. CONCLUSION

La prochaine période couverte s'étendra du 21 juillet 2025 au 20 juillet 2026.