



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

Cet avis a fait l'objet d'une modification, présentée à la séance de la Commission du 20 janvier 2021, afin de corriger une erreur rédactionnelle.

nintédanib

OFEV 100 mg et 150 mg, capsules molles

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Il n'existe aucune recommandation internationale concernant le diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif (PID-FP), sauf pour la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Sur la base de ce qui est pratiqué pour la FPI, le diagnostic de PID-FP devrait reposer sur une combinaison de critères cliniques, radiologiques et parfois histologiques.

Le diagnostic différentiel doit être discuté au cours de réunions multidisciplinaires de spécialistes dans le domaine concerné par la maladie sous-jacente.

Le diagnostic des PID-FP inclut une évaluation clinique et une analyse des antécédents médicaux, du statut tabagique, de l'évolution de la fonction pulmonaire, des résultats des tests sérologiques, génétiques et des imageries, et le cas échéant des biopsies pulmonaires.

L'analyse du scanner thoracique par tomodensitométrie haute résolution est fondamentale dans la démarche diagnostique. Dans presque la totalité des cas, il est le premier outil de diagnostic.

En tenant compte du contexte clinique, les tests sérologiques peuvent déterminer s'il existe une maladie auto-immune sous-jacente ou une composante auto-réactive. A l'aide de mesures à intervalles réguliers, les tests de la fonction pulmonaire (telle que la CVF) permettent de surveiller la progression de la maladie.

Les recommandations internationales sur le diagnostic de la FPI permettent de catégoriser les observations au scanner par TDM-HR en 4 catégories distinctes (PIC certaine, PIC probable, PIC indéterminée et suggérant un autre diagnostic).

La terminologie de PID fibrosante de phénotype progressif implique que la maladie progresse malgré une prise en charge habituelle suivant la pathologie sous-jacente. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la définition du phénotype fibrosant progressif au sein des PID.

Aucune recommandation internationale ou française ne précise la prise en charge spécifique des patients atteints de PID à l'exception des recommandations françaises pour la prise en charge de la FPI ainsi que les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur la prise en charge de la PID associée à la sclérodémie systémique.

Place du médicament :

OFEV (nintédanib) peut être utilisé chez les patients adultes atteints de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante chronique de phénotype progressif, évoluant malgré une prise en charge habituelle adaptée à chacune des étiologies de PID-FP.

Il est à souligner que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues chez des patients avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 45 % et DLCO \geq 30 %.

► Recommandations particulières

En raison de la complexité de l'établissement d'un diagnostic de ces maladies et de leur prise en charge, la Commission recommande que la décision d'instauration de traitement par OFEV (nintédanib) soit discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et que la décision prise soit tracée, puis soumise et expliquée au patient.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	OFEV est également indiqué chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.
SMR	MODERE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle de la supériorité OFEV (nintédanib) par rapport au placebo mais avec une quantité d'effet modérée, sur un critère de jugement principal intermédiaire mais cliniquement pertinent (différence entre les 2 groupes de 107 ml/an sur le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée dans la population globale) ; - de sa tolérance satisfaisante marquée principalement par la diarrhée et l'expérience de son utilisation dans d'autres pneumopathies interstitielles diffuses ; - du besoin médical dans ces maladies rares en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM ; <p>mais de l'absence de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - données robustes en termes de survie des patients traités ; - données robustes en termes de qualité de vie dans ces maladies qui ont un fort impact sur celle-ci ; - données à long terme dans des maladies qui certes évoluent lentement ; <p>la Commission considère qu'OFEV (nintédanib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.</p>
ISP	OFEV (nintédanib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OFEV (nintédanib) peut être utilisé chez les patients adultes atteints de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante chronique de phénotype progressif, évoluant malgré une prise en charge habituelle adaptée à chacune des étiologies de PID-FP.</p> <p>Il est à souligner que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues chez des patients avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF ≥ 45 % et DLCO ≥ 30 %.</p> <p>La Commission recommande que la décision d'instauration de traitement par OFEV (nintédanib) soit discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), que la décision prise soit tracée, puis soumise et expliquée au patient.</p>
Population cible	Entre 5 700 et 12 309
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission souhaite que les spécialités OFEV (nintédanib) aient le statut de médicament d'exception dans l'indication « traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif ».</p> <p>En raison de la complexité de l'établissement d'un diagnostic de ces maladies et de leur prise en charge, la Commission recommande que la décision d'instauration de traitement par OFEV (nintédanib) soit discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et que la décision prise soit tracée, puis soumise et expliquée au patient.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>Compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique à attendre du nintédanib dans le traitement des patients atteints d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif, la Commission souhaite que des données observationnelles descriptives de l'exposition d'OFEV (nintédanib) soient apportées dans cette indication sur</p>

les caractéristiques des patients traités et l'impact de ce médicament en termes de morbi-mortalité.
Le recours aux cohortes déjà existantes sur cette pathologie, notamment françaises, est encouragé.
La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'OFEV 100 mg et 150 mg, capsule molle sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 13 juillet 2020 « chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif » (PID-FP).

OFEV (nintédanib) est déjà indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Dans cette indication, la Commission a octroyé le 20 mai 2015 un service médical rendu modéré et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp [*Capacité Vitale Forcée prédite*] ≥ 50 % et DLCO [*diffusion du monoxyde de carbone*] ≥ 30 %.

OFEV (nintédanib) a également obtenu une autre extension dans le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID ScS). La demande de prise en charge dans cette indication fait l'objet d'un avis séparé.

02 INDICATIONS

OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

OFEV est également indiqué chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.

OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID ScS)¹.

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Ofev est indiqué.

Posologie

La dose recommandée de nintédanib est de 150 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle.

La dose de 100 mg deux fois par jour est destinée uniquement aux patients qui ne tolèrent pas la dose de 150 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, le traitement sera poursuivi aux heures et doses habituelles, sans administrer de dose supplémentaire pour compenser l'oubli.

La dose maximale journalière recommandée de 300 mg ne doit pas être dépassée.

Adaptation posologique

En cas d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8), en plus des traitements symptomatiques éventuels, la dose du nintédanib peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour ou le traitement interrompu jusqu'à ce que l'(es) effet(s) indésirable(s) ai(en)t assez diminué pour permettre de continuer le traitement. Le traitement par Ofev peut ensuite être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour. En cas d'intolérance à la dose de 100 mg deux fois par jour, le traitement par Ofev doit être arrêté.

¹ Se référer à l'avis distinct

Si la diarrhée, les nausées et/ou les vomissements persistent malgré une prise en charge adaptée (incluant un traitement antiémétique), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peut être nécessaire. Le traitement peut être repris à une dose réduite (100 mg deux fois par jour) ou à la dose maximale recommandée (150 mg deux fois par jour). En cas de diarrhée, nausées et/ou vomissements sévères persistant malgré un traitement symptomatique, le traitement par Ofev doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

En cas d'interruption due à une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Ofev peut être réintroduit, une fois les transaminases revenues aux valeurs initiales et ce, à une dose réduite (100 mg deux fois par jour), pouvant par la suite être augmentée jusqu'à la dose maximale (150 mg deux fois par jour) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés. Aucune adaptation de la posologie n'est a priori nécessaire en fonction de l'âge du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus sont davantage susceptibles de nécessiter une réduction de la posologie pour diminuer les effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A), la dose recommandée d'Ofev est de 100 mg, deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A), il convient de prévoir l'interruption ou l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables. La sécurité et l'efficacité du nintédanib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique classée Child Pugh B et C. Le traitement par Ofev n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) ou sévère (Child Pugh C) (voir rubrique 5.2)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau sans être ni mâchées ni écrasées. »

► La pathologie

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont définies par un processus inflammatoire et diffus, souvent fibrosant, situé de façon prédominante dans l'interstitium pulmonaire (infiltrat interstitiel cellulaire ou fibreux), fréquemment associé à des lésions des voies aériennes, des alvéoles, et (ou) de la paroi des vaisseaux. L'infiltration anormale des structures anatomiques broncho-pulmonaires interstitielles se traduit cliniquement par des symptômes non spécifiques dominés par la dyspnée et la toux, et radiologiquement par une pneumopathie interstitielle (infiltrante) diffuse qui évolue progressivement vers l'insuffisance respiratoire chronique restrictive. Sur le plan étiologique, les PID constituent un ensemble hétérogène de maladies au sein duquel on distingue 5 catégories²:

- 1) Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques parmi lesquelles figure la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), les PID inclassables, les pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) ;
- 2) Les PID auto-immunes telles que les PID de la polyarthrite rhumatoïde, PID associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS), PID de connectivite mixte ;
- 3) Les pneumopathies d'hypersensibilité ;
- 4) Les granulomatoses dont la sarcoïdose ;
- 5) Les autres PID notamment les PID d'exposition.

Certains patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante peuvent développer un phénotype d'évolution progressive, similaire à celui observé dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Ces pathologies sont regroupées sous le terme de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante progressive (PID-FP). Ce phénotype progressif de la fibrose pulmonaire se caractérise par une dégradation de la fonction pulmonaire, de la qualité de vie, une aggravation des symptômes respiratoires malgré la prise en charge conventionnel et finalement une mortalité précoce.

Il n'existe pas de critères établis pour définir un phénotype fibrosant progressif. La progression de la fibrose doit être constatée malgré une prise en charge habituelle adaptée. Les paramètres suivis en pratique clinique permettant de mesurer la progression d'une PID sont généralement³ :

- Une diminution absolue de la capacité vitale forcée (CVF) d'au moins 5% ou,
- Une diminution absolue de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) d'au moins 15% ou,
- Une majoration des symptômes respiratoires ou extension de la fibrose sur le scanner thoracique de haute résolution (TDM-HR) accompagnée d'une diminution dite marginale de la CVF (entre 5 et 10%) ou d'une diminution de la DLCO.

Ce phénotype progressif est donc caractérisé par une détérioration des tests respiratoires et/ou par une augmentation de la fibrose pulmonaire visible au scanner et une aggravation des symptômes respiratoires.

► La prise en charge

Aucune recommandation internationale ou française ne précise la prise en charge spécifique des patients atteints de PID-FP hors FPI.

Il n'existe pas de médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des PID-FP hormis OFEV (nintédanib), déjà indiqué et remboursable pour le traitement de la FPI en France.

Les principaux produits⁴ utilisés hors AMM en pratique clinique pour le traitement des PID-FP seraient les corticoïdes oraux, l'azathioprine, le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil et les anti-TNF. De 25% à 50% des patients atteints de PID-FP ne reçoivent pas de traitement pour leur maladie³.

² Travis WD. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.*2013.188;16:733-748.

³ Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Resp Rev.*2019.28:109.

⁴ Wijsenbeek M. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Current Practice in Diagnosis and Management, *Curr Med Res Opin* 2019.35;111:2015-2024.

Par conséquent, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par des médicaments utilisés hors AMM.

Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments ayant prouvé leur efficacité et leur tolérance dans le traitement de PID-FP.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OFEV (nintédanib) sont les thérapeutiques pouvant être proposées au même stade de la stratégie dans le traitement des patients adultes atteints de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante avec un phénotype progressif.

Dans la pratique clinique, les patients sont traités (hors AMM) par corticoïdes oraux, azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil et anti-TNF, hors de toute recommandation nationale ou internationale concernant la prise en charge des PID, ces traitements ne sont donc pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les formes de PID avec insuffisance respiratoire sévère malgré les produits actuellement utilisés, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, une transplantation pulmonaire peut être envisagée.

► Conclusion

Il n'existe donc pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication évaluée.

Dans certaines situations bien précises, la transplantation peut être envisagée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En cours
Allemagne	Oui	Conformément au libellé de l'AMM Européenne
Pays-Bas	En cours	En cours
Belgique	En cours	En cours
Espagne	En cours	En cours
Italie	En cours	En cours
Luxembourg	Oui	Conformément au libellé de l'AMM Européenne
Suède	Oui	Conformément au libellé de l'AMM Européenne

Etats-Unis :

OFEV est indiqué dans :

“Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

Treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILD) with a progressive phenotype.

Slowing the rate of decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD).”

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (Motif de la demande)	20 mai 2015 (Inscription)
Indication	OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.
SMR	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	OFEV peut être utilisé en alternative à la pirfénidone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \geq 50 % et DLCO \geq 30 %
ASMR (Libellé)	Compte tenu de l'efficacité du nintédanib, appréciée selon un critère intermédiaire, avec une quantité d'effet modérée par rapport au placebo, et des limites méthodologiques de l'analyse comparative de la mortalité, la Commission de la transparence considère que la spécialité OFEV apporte, comme ESBRIET, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \geq 50 % et DLCO \geq 30 %.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'OFEV (nintédanib) dans le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif (PID-FP, hors FPI) repose sur une étude clinique (INBUILD) de phase III évaluant son efficacité et sa tolérance chez des adultes atteints de PID-FP, hors FPI.

Les résultats d'une enquête observationnelle (PROGRESS) ont été fournis. Aucun des patients dans cette étude n'a été traité par OFEV. Ces données ne permettent donc pas d'évaluer une éventuelle efficacité de OFEV, ni sa tolérance, ni son impact sur la qualité de vie. Elle n'est donc pas présentée.

08.1 Efficacité

Référence	INBUILD ⁵
EudraCT	N° 2015-004821-15
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité et la tolérance du nintédanib, à la dose de 150 mg deux fois par jour, sur la réduction du déclin de la fonction respiratoire, mesurée par le taux de déclin annuel de la CVF, comparé à un placebo, dans le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses avec un phénotype progressif hors fibrose pulmonaire idiopathique.
Type de l'étude	Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée (1:1), en double-aveugle, contrôlée versus placebo.
Date et durée de l'étude	Etude réalisée du 23 février 2017 au 12 août 2019 (clôture de la base le 11 septembre 2019, tous les patients ayant terminé l'étude) 153 centres investigateurs dans 15 pays : Argentine, Belgique, Canada, Chili, Chine, France, Allemagne, Italie, Japon, Pologne, Russie, Corée du Sud, Espagne, Royaume-Uni, Etats-Unis.

⁵ Flaherty KR et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med 2019. 381:1718-1727.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 9/29
Avis version définitive modifié le 20/01/2021

	<p>Les pays ayant inclus le plus de patients sont les Etats-Unis (125 patients), le Japon (108 patients), la France (56 patients), l'Allemagne et l'Espagne (50 patients chacun).</p>
<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes ; - Pneumopathie interstitielle diffuse confirmée par diagnostic médical remplissant au moins l'un des critères suivants de fibrose pulmonaire progressive au cours des 24 mois précédant l'inclusion (visite 1) malgré un traitement par les médicaments couramment utilisés dans la pratique clinique : <ul style="list-style-type: none"> a) un déclin relatif cliniquement significatif de la CVF prédite (CVF) $\geq 10\%$; b) un déclin relatif marginal de la CVF compris entre $\geq 5\%$ et $< 10\%$, associé à une aggravation des symptômes respiratoires ; c) un déclin relatif marginal de la CVF compris entre $\geq 5\%$ et $< 10\%$, associé à une augmentation de l'extension de la fibrose pulmonaire observée à la tomodynamométrie thoracique de haute résolution (TDM-HR) ; d) une aggravation des symptômes respiratoires associée à une augmentation de l'extension de la fibrose pulmonaire à la TDM-HR. - Une pathologie pulmonaire fibrosante visible à la TDM-HR (réalisée dans les 12 mois précédant la visite 1), définie par des anomalies réticulaires, des bronchectasies ou bronchiolectasies de traction, avec ou sans aspect en rayon de miel, et une extension de la fibrose $> 10\%$ confirmée par lecture centralisée ; - Pour les patients avec une connectivite sous-jacente : connectivite stable définie par l'absence d'initiation ou d'arrêt de traitement de la connectivite au cours des 6 semaines précédant la visite 1 (visite de sélection) ; - Une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) corrigée par le taux d'hémoglobine (visite 1) entre $\geq 30\%$ et $< 80\%$ de la valeur théorique à la visite 2 (visite d'inclusion) ; - Une CVF $\geq 45\%$ de la valeur théorique à la visite 2.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic d'une fibrose pulmonaire idiopathique] ; - Taux enzymatiques élevés (ALAT, ASAT ou bilirubine $> 1,5$ LSN) à la visite 1 ; - Clairance de la créatinine < 30 mL/min calculée par la formule de Cockcroft-Gault à la visite 1 ; - Patients avec pathologie hépatique chronique sous-jacente (cirrhose Child-Pugh A, B ou C) ; - Traitement antérieur par nintédanib ou pirféridone.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude a comporté 2 phases pour chaque patient (cf. schéma ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une Partie A d'une durée de 52 semaines ; - une Partie B d'une durée variable débutant à partir de 52 semaines de traitement et au cours de laquelle chaque patient a continué le traitement assigné dans la Partie A. Des critères exploratoires ont été évalués lors de la partie A+B. En l'absence de gestion du risquer alpha ils ne sont pas présentés. <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude. Il commence par une phase de sélection (R) 1:1. Ensuite, les patients sont répartis en deux groupes : Nintédanib 150 mg 2x/jour (n=300) et Placebo (n=300). La Partie A dure 52 semaines. À la semaine 52, il y a une évaluation du critère principal. La Partie B suit, avec un traitement assigné (Nintédanib 150 mg 2x/jour ou Placebo) en double-aveugle. Une phase en ouvert (INBUILD-ON) est prévue à la fin de l'étude.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Groupe nintédanib 150 mg 2x/jour par voie orale (N=332) ; - Groupe placebo, administré 2x/jour par voie orale (N=331). <p>L'aspect de fibrose de type PIC ou non-PIC visible au scanner thoracique a été utilisé comme variable de stratification de la randomisation.</p> <p><i>Traitements autorisés/interdits pendant l'étude</i> La liste des traitements interdits ou autorisés sous certaines conditions est détaillée dans le tableau ci-dessous.</p>

	<p>Les patients atteints de la fibrose pulmonaire progressive dont la maladie sous-jacente est une connectivite et qui sont susceptibles de présenter une polyarthrite rhumatoïde pouvaient recevoir des traitements par DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs par exemple : méthotrexate ou anti-TNFalpha). Tous les traitements autorisés dans la polyarthrite rhumatoïde/connectivites à dose stable étaient autorisés à l'exception de ceux indiqués dans le tableau ci-dessous).</p> <table border="1" data-bbox="454 365 1449 734"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="454 365 1449 450">Traitements interdits : azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, corticoïdes oraux > 20 mg/jour, médicaments expérimentaux</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 450 799 535"></td> <td data-bbox="799 450 1145 535">Pour le traitement de la fibrose pulmonaire progressive</td> <td data-bbox="1145 450 1449 535">Pour le traitement des connectivites</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 535 799 566">Inclusion</td> <td data-bbox="799 535 1145 566">Interdit à la visite 2¹</td> <td data-bbox="1145 535 1449 566">Interdit</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 566 799 620">Dans les 6 premiers mois de traitement de l'étude</td> <td data-bbox="799 566 1145 620">Interdit</td> <td data-bbox="1145 566 1449 620">Interdit</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 620 799 705">Après les 6 premiers mois de traitement de l'étude</td> <td data-bbox="799 620 1145 705">Autorisé en cas de détérioration significative²</td> <td data-bbox="1145 620 1449 705">Autorisé en cas de détérioration significative²</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 705 799 734">Après la fin du traitement</td> <td data-bbox="799 705 1145 734">Autorisé</td> <td data-bbox="1145 705 1449 734">Autorisé</td> </tr> </table> <p>1. Une période de wash-out devait être réalisée. 2. Tous les traitements (sauf traitements expérimentaux) pouvaient être utilisés en cas de détérioration clinique significative de la fibrose pulmonaire progressive ou une aggravation de la connectivite, à la discrétion de l'investigateur.</p>	Traitements interdits : azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, corticoïdes oraux > 20 mg/jour, médicaments expérimentaux				Pour le traitement de la fibrose pulmonaire progressive	Pour le traitement des connectivites	Inclusion	Interdit à la visite 2 ¹	Interdit	Dans les 6 premiers mois de traitement de l'étude	Interdit	Interdit	Après les 6 premiers mois de traitement de l'étude	Autorisé en cas de détérioration significative ²	Autorisé en cas de détérioration significative ²	Après la fin du traitement	Autorisé	Autorisé
Traitements interdits : azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, corticoïdes oraux > 20 mg/jour, médicaments expérimentaux																			
	Pour le traitement de la fibrose pulmonaire progressive	Pour le traitement des connectivites																	
Inclusion	Interdit à la visite 2 ¹	Interdit																	
Dans les 6 premiers mois de traitement de l'étude	Interdit	Interdit																	
Après les 6 premiers mois de traitement de l'étude	Autorisé en cas de détérioration significative ²	Autorisé en cas de détérioration significative ²																	
Après la fin du traitement	Autorisé	Autorisé																	
Critère de jugement principal	Taux de déclin annuel de la CVF en mL/année sur 52 semaines.																		
Critères de jugement secondaires	<p>Neuf critères de jugements secondaires ont été définis dont 3 d'intérêt particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation absolue du score total au questionnaire King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) à la Semaine 52. Le score K-BILD évalue la qualité de vie ; il s'échelonne de 0 à 100 (meilleur état de santé). Le questionnaire K-BILD est un questionnaire qui se compose de 15 items dans 3 domaines : essoufflement et activités, symptômes psychologiques et thoraciques. - Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de PID ou du décès au cours des 52 semaines de l'étude - Délai de survenue du décès sur 52 semaines. 																		
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de patients nécessaires a été calculé afin de détecter une différence de 100 mL du taux de déclin annuel de la CVF entre les deux groupes de traitement pour les patients avec un aspect de fibrose au scanner de type PIC et une différence de 92 mL pour les patients avec d'autres aspects de fibrose au scanner (co-populations principales), avec un risque de 5% (test bilatéral, moyennes des moindres carrés), et une puissance $\geq 90\%$, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 300 patients dans le groupe nintédanib 150 mg - 300 patients dans le groupe placebo. <p>La population globale devait inclure 400 patients présentant un aspect de fibrose de type PIC visible au scanner thoracique et 200 patients avec d'autres aspects de fibrose au scanner.</p>																		
Méthode d'analyse des résultats	<p><i>Populations d'analyse :</i> L'analyse principale a comparé le taux de déclin annuel de la CVF (ml/année) entre les groupes nintédanib et placebo sur 52 semaines de traitement au sein de deux co-populations d'analyse principale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population globale (tous les patients), - Patient avec un aspect de type PIC visible au scanner thoracique. <p>Les patients présentant un aspect de type non-PIC visible au scanner thoracique constituait la population d'analyse complémentaire. Les analyses d'efficacité et de tolérance ont été réalisées sur la population traitée (Treated Set, TS), incluant tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p><i>Analyse du critère principal :</i> L'effet du nintédanib sur le taux de déclin annuel de la CVF a été estimé à partir des données relevées sur 52 semaines et analysées en utilisant une approche basée sur la méthode du maximum de vraisemblance restreint avec (un modèle de pente et</p>																		

intercept aléatoire). L'analyse a utilisé comme effets fixes, le traitement, l'aspect au scanner (uniquement pour la population globale) et la CVF initiale (mL) ainsi que l'interaction entre le traitement dans le temps et l'état initial dans le temps.

Le taux de déclin annuel de la CVF a été calculé pour chacun des patients des deux groupes dans les deux co-populations de l'analyse principale puis la moyenne a été comparée entre les deux groupes. Les données manquantes de CVF n'étaient pas imputées mais toutes les données collectées ont été utilisées pour calculer la droite de régression correspondant au taux de déclin individuel de la CVF. Cette méthode, déjà utilisée au sein des essais INPULSIS 1 et 2 dans la FPI, a été considérée comme plus robuste que l'utilisation des valeurs de la CVF à l'inclusion et à 52 semaines uniquement puisqu'elle permet de calculer le taux de déclin y compris chez les patients dont la valeur de la CVF à 52 semaines était manquante.

L'objectif principal a été de tester la supériorité du traitement par nintédanib 150 mg deux fois par jour comparé au traitement par placebo dans les deux co-populations de l'analyse principale, grâce à une procédure d'Höcherberg permettant de limiter l'inflation du risque alpha à 5%.

Analyses des critères de jugement secondaires :

Les critères secondaires ont été évalués dans les deux co-populations de l'analyse principale.

Une comparaison entre les deux groupes de traitement a été réalisée en utilisant une méthode du maximum de vraisemblance restreint pour les critères continus, un test log-rank stratifié pour les critères de délai jusqu'à événement et un modèle de régression linéaire pour les critères binaires.

Résultats :

► Effectifs

Sur les 1 010 patients sélectionnés, 347 patients n'ont pas été randomisés. La cause principale a été la non-satisfaction aux critères d'inclusion et notamment les critères d'extension de fibrose pulmonaire visible au scanner > 10% et une DLCO comprise entre $\geq 30\%$ et $< 80\%$.

L'ensemble des 663 patients randomisés a été traité : 332 dans le groupe nintédanib et 331 dans le groupe placebo. Au cours des 52 semaines de traitement, 24,1% des patients du groupe nintédanib et 14,8% des patients du groupe placebo ont arrêté prématurément le traitement, principalement pour événements indésirables.

La répartition des patients est présentée ci-après. (Figure 1)

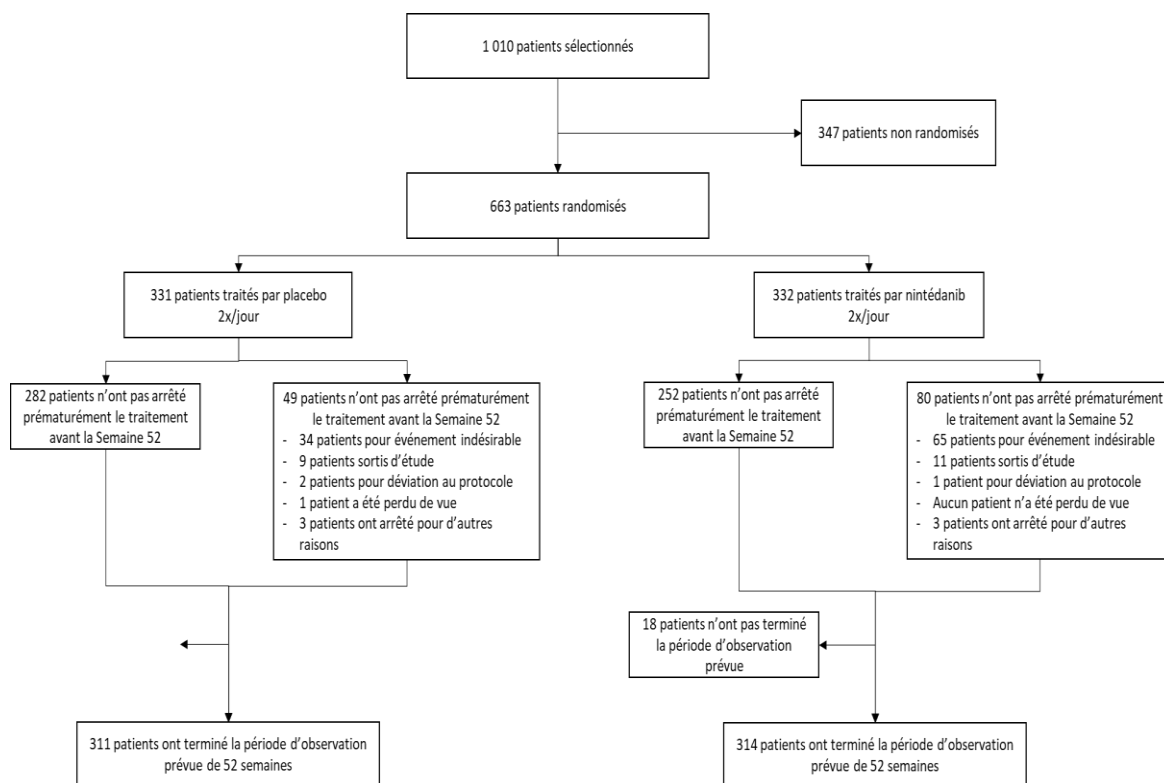


Figure 1 : répartition des patients

On note que 20 patients n'ont pas terminé la période d'observation prévue.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques démographiques de la population globale sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Placebo (N=331)	Nintédanib 150 mg (N=332)	Total (N=663)
Genre – n (%)			
Homme	177 (53,5)	179 (53,9)	356 (53,7)
Femme	154 (46,5)	153 (46,1)	307 (46,3)
Origine ethnique – n (%)			
Caucasienne	246 (74,3)	242 (72,9)	488 (73,6)
Asiatique	80 (24,2)	83 (25,0)	163 (24,6)
Noire / Afro-américaine	5 (1,5)	5 (1,5)	10 (1,5)
Autres	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Origines multiples	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Catégories d'âge en années – n (%)			
Age – moyenne (écart-type)	66,3 (9,8)	65,2 (9,7)	65,8 (9,8)
< 30	1 (0,3)	0	1 (0,2)
≥ 30 à < 45	8 (2,4)	7 (2,1)	15 (2,3)
≥ 45 à < 60	66 (19,9)	78 (23,5)	144 (21,7)
≥ 60 à < 75	187 (56,5)	190 (57,2)	377 (56,9)
≥ 75	69 (20,8)	57 (17,2)	126 (19,0)
Statut tabagique			
Jamais fumé	162 (48,9)	163 (49,1)	325 (49,0)
Fumeur	9 (2,7)	3 (0,9)	12 (1,8)
Ancien fumeur	160 (48,3)	166 (50,0)	326 (49,2)
Variables pulmonaires			
CVF en mL - moyenne (écart-type)	2321 (727,97)	2340 (740,19)	2331 (733,62)
DLCO (%)	47,86 (14,96)	44,36 (11,91)	46,12 (13,63)

Les caractéristiques des patients de la population globale étaient similaires dans les deux groupes à l'inclusion.

Un peu plus de la moitié des patients (53,7%) étaient des hommes. Plus de deux tiers des patients (73,6%) étaient d'origine caucasienne et 24,6% d'origine asiatique. L'âge moyen des patients était de 65,8 ans, la majorité des patients (60,8%) ayant plus de 65 ans. Près de la moitié des patients (49,0%) n'avaient jamais fumé.

Les principales caractéristiques des PID des patients de la population globale sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des PID

Caractéristiques	Placebo (N=331)	Nintédanib 150 mg (N=332)	Total (N=663)
Délai depuis le 1^{er} diagnostic de PID par imagerie, classé par catégorie [années] – Moyenne (écart-type) ou n (%)			
Moyenne (écart-type)	3,90 (3,69)	3,65 (3,80)	3,77 (3,75)
≤1 an	67 (20,2)	67 (20,2)	134 (20,2)
>1 à ≤ 3 ans	112 (33,8)	115 (34,6)	227 (34,2)
>3 à ≤ 5 ans	57 (17,2)	74 (22,3)	131 (9,8)
> 5 ans	95 (28,7)	75 (22,6)	170 (25,6)
Donnée manquante	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Diagnostic clinique de PID sous-jacente– n (%)			
Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique	61 (18,4)	64 (19,3)	125 (18,9)
PID idiopathique inclassable	50 (15,1)	64 (19,3)	114 (17,2)
Pneumopathie d'hypersensibilité	89 (26,9)	84 (25,3)	173 (26,1)
PID associée à la polyarthrite rhumatoïde	47 (14,2)	42 (12,7)	89 (13,4)
PID associée à une autre connectivite	12 (3,6)	7 (2,1)	19 (2,9)
PID associée à la sclérodermie systémique	16 (4,8)	23 (6,9)	39 (5,9)
PID liée à une exposition	18 (5,4)	21 (6,3)	39 (5,9)
Sarcoïdose	8 (2,4)	4 (1,2)	12 (1,8)
Autres PID fibrosantes	30 (9,1)	23 (6,9)	53 (8,0)
Diagnostic clinique de PID sous-jacente, classé par groupe – n (%)			
Pneumopathie d'hypersensibilité	89 (26,9)	84 (25,3)	173 (26,1)
Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique	61 (18,4)	64 (19,3)	125 (18,9)
PID idiopathique inclassable	50 (15,1)	64 (19,3)	114 (17,2)
PID autoimmune ¹	88 (26,6)	82 (24,7)	170 (25,6)
Autres PID ²	43 (13,0)	38 (11,4)	81 (12,2)
Critères de progression de la PID, par groupe – n (%)			
Déclin relatif cliniquement significatif de la CVF %p (≥ 10%)	172 (52,0)	160 (48,2)	332 (50,1)
Déclin relatif marginal de la CVF %p (entre ≥ 5% et ≤ 10%) associé à une aggravation des symptômes respiratoires ou à une extension de la fibrose pulmonaire à l'imagerie	97 (29,3)	110 (33,1)	207 (31,2)
Aggravation des symptômes respiratoires associée à une extension de la fibrose pulmonaire à l'imagerie	61 (18,4)	62 (18,7)	123 (18,6)
Donnée manquante	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Aspect de la fibrose observé à la TDM-HR par lecture centralisée – n (%)			
Aspect de type PIC	206 (62,2)	206 (62,0)	412 (62,1)
Autres aspects fibrosants	124 (37,5)	125 (37,7)	249 (37,6)
Non évalué	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)

Les caractéristiques des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes de phénotype progressif (PID-FP) incluses dans l'étude ont été comparables dans les deux groupes de traitement.

► Critère de jugement principal

Le critère principal de l'étude a été le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée (CVF) en mL/année sur 52 semaines évalué dans deux populations principales : la population globale de

l'étude et la population de patients avec un aspect de fibrose de type pneumopathie interstitielle commune (PIC) visible au scanner thoracique.

Les résultats ont montré une différence statistiquement significative sur le taux de déclin de la CVF dans ces 2 populations (Tableau 3).

Tableau 3. Taux de déclin annuel de CVF (mL/an) sur 52 semaines – Patients traités

Traitement	Patients analysés	Taux de déclin sur 52 semaines		Comparaison versus placebo		
		Taux ajusté	IC à 95%	Différence ajustée	IC à 95%	p
Population globale						
Placebo	331	-187,78	(-216,92, -158,64)	106,96	(65,42, 148,50)	<0,0001
Nintédanib	332	-80,82	(-110,42, -51,22)			
Population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC au scanner						
Placebo	206	-211,07	(-251,38, -170,77)	128,20	(70,81, 185,59)	<0,0001
Nintédanib	206	-82,87	(-123,73, -42,02)			

Au sein de la population globale, le taux de déclin de la CVF a diminué de - 80,82 mL/an dans le groupe nintédanib et de -187,78 mL/an dans le groupe placebo (p<0,001).

Au sein de la population patients avec un aspect de fibrose de type PIC, le taux de déclin de la CVF a diminué de -82,87 mL/an dans le groupe nintédanib et de -211,07 mL/an (p<0,001) dans le groupe placebo.

Des analyses de sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées pour évaluer l'effet du nintédanib en fonction du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, de la CVF à l'inclusion et du type de maladie pulmonaire sous-jacente.

Au sein de la population globale de l'étude, les résultats de ces analyses ont montré que l'effet du traitement par nintédanib n'était significativement pas différent entre les sous-groupes pré-spécifiés au protocole (valeur de p du test d'interaction > 0,05).

► Critères de jugement secondaires

En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats sur des critères de jugement secondaires, dans la population globale et dans la population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC, sont présentés à titre informatif car de nature exploratoire. (Tableau 4)

Tableau 4. Synthèse des résultats observés sur les critères secondaires – population globale

Critère	Placebo	Nintédanib
Population globale		
Score total K-BILD Taux ajusté ((IC95%)) à 52 semaines	- 0,79 (-1,94, 0,37)	0,55 (-0,62, 1,72)
Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de PID ou du décès (clôture de la base) Patient avec un événement* n(%)	65 (19,6%)	46 (13,9%)
Délai de survenue du décès* (clôture de la base) n(%)	45 (13,6%)	36 (10,8%)
Population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC au scanner		
Score total K-BILD Taux ajusté (IC95%) à 52 semaines	-0,78 (-2,34, 0,78)	0,75 (-0,82, 2,31)
Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de PID ou du décès (clôture de la base) Patient avec un événement* n(%)	47 (22,8%)	31 (15%)
Délai de survenue du décès* (clôture de la base) n(%)	36 (17,5%)	25 (12,1%)

*résultats exploités à l'aide des données issues d'un Kaplan-Meier. La courbe de survie Kaplan-Meier permet d'exprimer le délai nécessaire jusqu'à ce que l'événement survienne chez 50 % de la population. Pour les résultats relatifs au délai de survenue, aucune analyse n'exprime un délai car le seuil de 50 % n'a pas été atteint.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à la Semaine 52 dans des analyses exploratoires de critères secondaires à l'aide du score King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD), le score Living with Pulmonary Fibrosis Symptoms and Impact Questionnaire (L-PF) et l'échelle Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS).

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, aucune conclusion robuste ne peut être retenue.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique

Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population « Treated Set » (TS), c'est-à-dire tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Les données présentées ci-dessous sont issues de l'analyse principale de la tolérance après 52 semaines de traitements.

La fréquence des événements indésirables (EI) a été plus importante dans le groupe traité par nintédanib (95,5% dans la population globale et 96,1% dans la population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC) que dans le groupe placebo : 89,4% dans la population globale et 89,3% dans la population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC. (Tableaux 5 et 6)

Tableau 5. Résumé des événements indésirables rapportés sur 52 semaines – Population globale

	Placebo		Nintédanib	
	N	%	N	%
Nombre de patients	331	100,0	322	100,0
Patients avec un EI	296	89,4	317	95,5
Patients avec EI sévères	73	22,1	60	18,1
Patients avec EI considérés par l'investigateur comme lié au traitement	126	38,1	262	78,9
Patients avec EI ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude	34	10,3	65	19,6
Patients avec EI graves (EIG) ¹	110	33,2	107	32,2

¹ Un patient a pu être décompté dans plus d'une catégorie de sévérité

Tableau 6. Résumé des événements indésirables rapportés sur 52 semaines – Population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC

	Placebo		Nintédanib	
	N	%	N	%
Nombre de patients	206	100,0	206	100,0
Patients avec un EI	184	89,3	198	96,1
Patients avec EI sévères	50	24,3	37	18,0
Patients avec EI considérés par l'investigateur comme lié au traitement	79	38,3	162	78,6
Patients avec EI ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude ¹	22	10,7	45	21,8
Patients avec EI graves (EIG) ¹	77	37,4	63	30,6

¹ Un patient a pu être décompté dans plus d'une catégorie de sévérité

► Événements indésirables considérés comme liés au traitement

Population globale

La proportion de patients rapportant un EI considéré par l'investigateur comme lié au traitement a été presque deux fois supérieure dans le groupe nintédanib comparé au groupe placebo (78,9% versus 38,1%).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés appartenait aux classes système-organe affections gastro-intestinales, investigations et troubles du métabolisme et de la nutrition. Les termes préférentiels les plus fréquents dans le groupe nintédanib ont été diarrhées, nausées, vomissements, perte d'appétit et ALAT augmentées, qui ont été rapportés à des fréquences plus élevées dans le groupe nintédanib. (Tableau 7)

Tableau 7. EI considérés comme liés au traitement, rapportés chez plus de 1,5% des patients de l'un ou l'autre des deux groupes – Population globale

Classe système-organe MedDRA Terme préférentiel	Placebo		Nintédanib	
	N	%	N	%
Nombre de patients	331	100,0	332	100,0
Patients ayant rapporté un EI lié au traitement	126	38,1	262	78,9
Affections gastro-intestinales	82	24,8	228	68,7
Diarrhée	59	17,8	196	59,0
Nausée	19	5,7	79	23,8
Vomissement	7	2,1	41	12,3
Douleur abdominale	2	0,6	21	6,3
Douleur abdominale supérieure	2	0,6	18	5,4
Dilatation abdominale	2	0,6	8	2,4
Dyspepsie	5	1,5	7	2,1
Investigations	18	5,4	77	23,2
Taux d'ALAT augmenté	8	2,4	36	10,8
Taux d'ASAT augmenté	6	1,8	32	9,6
Perte de poids	4	1,2	31	9,3
Taux de gamma-GT augmenté	3	0,9	14	4,2
PAL sanguine augmentée	0	0	7	2,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	10	3,0	38	11,4
Diminution de l'appétit	10	3,0	37	11,1
Affections hépatobiliaires	6	1,8	27	8,1
Fonction hépatique anormale	3	0,9	16	4,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	11	3,3	25	7,5
Fatigue	3	0,9	11	3,3
Asthénie	7	2,1	9	2,7
Affections du système nerveux	12	3,6	18	5,4
Céphalées	5	1,5	9	2,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	11	3,3	7	2,1
Epistaxis	3	0,9	6	1,8
Affections vasculaires	4	1,2	7	2,1
Hypertension	0	0	6	1,8

Population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC

Comme au sein de la population globale de l'étude, la proportion de patients rapportant un EI considéré par l'investigateur comme lié au traitement a été quasiment deux fois supérieure dans le groupe nintédanib comparé au groupe placebo (78,6% versus 38,3%), avec un profil d'EI comparable à la population globale (SOC et termes préférentiels). (Tableau 8)

Tableau 8. EI considérés comme liés au traitement, rapportés chez plus de 1,5% des patients de l'un ou l'autre des deux groupes – Population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC

Classe système-organe MedDRA Terme préférentiel	Placebo		Nintédanib	
	N	%	N	%
Nombre de patients	206	100,0	206	100,0
Patients ayant rapporté un EI lié au traitement	79	38,3	162	78,6
Affections gastro-intestinales	52	25,2	142	68,9
Diarrhée	37	18,0	126	61,2

Nausée	12	5,8	46	22,3
Vomissement	7	3,4	23	11,2
Douleur abdominale	1	0,5	11	5,3
Douleur abdominale supérieure	2	1,0	9	4,4
Constipation	3	1,5	5	2,4
Dilatation abdominale	1	0,5	5	2,4
Investigations	11	5,3	55	26,7
Perte de poids	2	1,0	23	11,2
Taux d'ALAT augmenté	3	1,5	22	10,7
Taux d'ASAT augmenté	3	1,5	18	8,7
Taux de gamma-GT augmenté	2	1,0	9	4,4
Test de la fonction hépatique augmenté	1	0,5	5	2,4
PAL sanguine augmentée	0	0	5	2,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition	7	3,4	23	11,2
Diminution de l'appétit	7	3,4	22	10,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6	2,9	17	8,3
Fatigue	2	1,0	8	3,9
Asthénie	4	1,9	7	3,4
Affections hépatobiliaires	5	2,4	13	6,3
Fonction hépatique anormale	3	1,5	8	3,9
Affections du système nerveux	7	3,4	10	4,9
Céphalées	4	1,9	6	2,9

► Événements indésirables graves (EIG)

La proportion de patients avec un EIG a été similaire dans les deux groupes de traitement (nintédanib : 32,2% versus placebo : 33,2%).

La classe système-organe la plus fréquemment rapportée a été affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (nintédanib : 13,3%, placebo : 19,3%). Au sein de cette SOC, l'EIG le plus fréquent a été la pneumopathie interstitielle, rapportée à une plus faible fréquence au sein du groupe nintédanib (3,3%) que dans le groupe placebo (9,4%).

Le profil d'EIG rapportés au sein de la population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC a été comparable à celui observé au sein de la population globale.

► Décès

Au sein de la population globale, 15 patients (4,5%) du groupe nintédanib et 30 patients (9%) du groupe placebo ont rapporté des EI ayant conduit au décès.

Les EI les plus fréquents ayant conduit au décès ont été dans les deux groupes, pneumopathie interstitielle, insuffisance respiratoire aigüe et pneumonie, ainsi que fibrose pulmonaire dans le groupe nintédanib, et détresse respiratoire et bronchite dans le groupe placebo. Tous les autres EI ayant conduit au décès ont été rapportés chez un patient uniquement.

Aucun décès rapporté dans le groupe de traitement par nintédanib au cours de la période de 52 semaines n'a été considéré comme lié au traitement par nintédanib.

Au sein de la population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC, 7 décès (3,4%) ont été rapportés dans le groupe nintédanib et 16 décès (7,8%) dans le groupe placebo. Le profil d'EI ayant conduit au décès au sein de la population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC a été comparable à celui observé au sein de la population globale.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le Plan de Gestion de Risques (version 9.1 du 21/04/20) a identifié les risques suivants (Tableau 9).

Tableau 9. Données du PGR

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Diarrhée- Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine incluant l'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse- Saignement- Infarctus du myocarde
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Thromboembolie veineuse- Thromboembolie artérielle excluant l'infarctus du myocarde- Perforation- Insuffisance hépatique- Traitement de la femme enceinte et tératogénicité- Insuffisance cardiaque
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Traitement des patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh B/C)- Traitement des patients noirs- Traitement des patients avec des plaies en cours de cicatrisation- Traitement des patients avec insuffisance rénale sévère ou néphropathie en phase terminale- Traitement des patients recevant un traitement anticoagulant à pleine dose- Interaction d'OFEV avec les contraceptifs hormonaux- Traitement des femmes allaitant- Traitement des patients atteints de PID-ScS avec hypertension pulmonaire

8.3.3 Données issues des PSUR

À la fin de la période du neuvième PBRER (15 avril 2020), OFEV (nintédanib) était autorisé dans 81 pays dans l'indication traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Entre octobre 2014 et avril 2020, l'exposition patient au nintédanib a été estimée à :

- 4 773 patients cumulativement dans les études cliniques ;
- 118 374 patient-années cumulativement depuis la commercialisation.

Parmi les effets indésirables rapportés pour OFEV (nintédanib), les SOC les plus fréquemment affectées sont « affections gastro-intestinales » (39,5% des événements), « investigations » (12,5% des événements), « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (9,7% des événements), « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » (7,9% des événements) et « troubles du métabolisme et de la nutrition » (5,0% des événements).

8.3.4 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de la spécialité OFEV (nintédanib) présent dans le RCP est le suivant :

« Dans les essais cliniques et depuis la mise sur le marché, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation du nintédanib incluaient la diarrhée, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, la baisse d'appétit, la perte de poids et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques.

Pour la conduite à tenir en cas de survenue de certains effets indésirables, voir rubrique 4.4.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 1 résume les effets indésirables par classes de systèmes d'organes MedDRA (SOC) et par catégorie de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Fréquence		
	Fibrose pulmonaire idiopathique	Autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif	Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Baisse d'appétit	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Déshydratation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques			
Infarctus du myocarde	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires			
Saignements (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypertension artérielle	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Anévrismes et dissections artérielles	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Nausées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs abdominales	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Vomissements	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancréatite	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Colite	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires			

Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la gamma glutamyl transférase (γGT)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux			
Céphalée	Fréquent	Fréquent	Fréquent

Description de certains effets indésirables

Diarrhée

Dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1), la diarrhée était l'événement gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté. Dans la plupart des cas, l'événement était d'intensité légère à modérée. La diarrhée est apparue au cours des trois premiers mois de traitement chez plus des deux tiers des patients. Chez la plupart des patients, un traitement anti-diarrhéique a été instauré avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement (voir rubrique 4.4). Une synthèse des événements diarrhéiques rapportés dans les essais cliniques est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Diarrhée dans les essais cliniques sur 52 semaines

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrhée	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Diarrhée sévère	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrhée ayant entraîné une réduction de la dose d'Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrhée ayant entraîné l'arrêt d'Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Augmentation des enzymes hépatiques

Dans les essais INPULSIS, des augmentations des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4) ont été rapportées chez respectivement 13,6 % des patients traités par Ofev contre 2,6 % des patients ayant reçu le placebo. Dans l'essai INBUILD, des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez respectivement 22,6 % des patients traités par Ofev contre 5,7 % des patients ayant reçu le placebo. Dans l'essai SENSCIS, des augmentations des enzymes hépatiques ont été

rapportées chez respectivement 13,2 % des patients traités par Ofev contre 3,1 % des patients ayant reçu le placebo. L'augmentation des enzymes hépatiques était réversible et n'était pas associée à des signes cliniques d'atteinte hépatique.

Pour plus d'informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et les adaptations posologiques en cas de diarrhée et d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, voir également les rubriques 4.4 et 4.2.

Saignements

Dans les essais cliniques, la fréquence des patients ayant présenté des saignements était légèrement supérieure chez les patients traités par Ofev ou comparable entre les groupes de traitement (10,3 % dans le groupe Ofev contre 7,8 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 11,1 % dans le groupe Ofev contre 12,7 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 11,1 % dans le groupe Ofev contre 8,3 % dans le groupe placebo pour SENSCIS). L'épistaxis non grave était l'événement de type saignement le plus fréquemment rapporté. Les saignements graves ont été rapportés avec des fréquences faibles dans les deux groupes de traitement (1,3 % dans le groupe Ofev contre 1,4 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 0,9 % dans le groupe Ofev contre 1,5 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 1,4 % dans le groupe Ofev contre 0,7 % dans le groupe placebo pour SENSCIS).

Les saignements rapportés depuis la mise sur le marché concernent, sans s'y limiter, le tractus gastro-intestinal, l'appareil respiratoire et le système nerveux central ; les saignements du tractus gastro-intestinal étaient les plus fréquents (voir rubrique 4.4). »

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription dans l'extension d'indication d'OFEV (nintédanib) dans le traitement de pneumopathies interstitielles diffuses chroniques fibrosantes avec un phénotype progressif (PID-FP) repose sur les données d'une étude clinique (INBUILD) de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.

► Efficacité

Un total de 663 patients a été randomisé (332 patients dans le groupe nintédanib, 331 dans le groupe placebo). Deux populations ont été analysées : la population globale de l'étude et la population de patients avec un aspect de fibrose de type pneumopathie interstitielle commune (PIC) visible au scanner thoracique. De façon générale, les caractéristiques démographiques et cliniques (caractéristiques de la maladie, traitements antérieurs et traitements concomitants) des patients ont été similaires entre les groupes de traitement dans les deux populations.

Le critère principal de jugement a été le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée (CVF) sur 52 semaines.

Au sein de la population globale de l'étude, le nintédanib a ralenti la baisse de la fonction pulmonaire avec un taux annuel ajusté de déclin de la CVF sur 52 semaines de -80,8 mL/an versus -187,8 mL/an avec le placebo, soit une différence de 107,0 ml/an (IC95 % [65,4 ; 148,5] ; p<0,001).

Au sein de la population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC, le nintédanib a ralenti également la baisse de la fonction pulmonaire avec un taux annuel ajusté de déclin de la CVF sur 52 semaines de -82,9 ml/an versus -211,1 ml/an avec le placebo, soit une différence de 128,2 ml/an (IC95 % [70,8 ; 185,6] ; p<0,001).

Compte tenu de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples sur les critères secondaires, notamment ceux concernant la qualité de vie, les résultats sont uniquement de nature exploratoire. Aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

► Tolérance

Dans l'étude INBUILD, la fréquence des événements indésirables (EI) a été plus importante dans le groupe traité par nintédanib (95,5% dans la population globale et 96,1% dans la population de

patients avec un aspect de fibrose de type PIC) que dans le groupe placebo (89,4% dans la population globale et 89,3% dans la population de patients avec un aspect de fibrose de type PIC). Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10 %) chez les patients ayant une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante chronique avec un phénotype progressif ont été : baisse d'appétit, diarrhée, nausées, douleurs abdominales, vomissements et augmentation des enzymes hépatiques.

Discussion

L'efficacité du nintédanib repose sur une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo. Le nintédanib a été supérieur au placebo sur taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée (CVF) en mL/année sur 52 semaines. La différence entre les 2 groupes de 107 ml/année est modérée. L'efficacité du nintédanib a été appréciée selon un critère intermédiaire, marqueur de la progression de la maladie.

Cette étude n'a pas évalué le délai de survenue d'exacerbation aiguë, critère secondaire pertinent. Un critère secondaire a évalué celui-ci mais associé au décès : il s'agit du délai de survenue de la première exacerbation aiguë de PID ou du décès au cours des 52 semaines de l'étude. Les résultats sur ce critère secondaire sont exploratoires en raison de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha.

Il est à souligner également l'absence de données robustes en ce qui concerne la qualité de vie, or celle-ci est fortement impactée par la PID et représente un critère cliniquement pertinent.

Le profil de tolérance d'OFEV (nintédanib) se caractérise principalement par des affections gastro-intestinales, notamment de diarrhée. Les EIG ont été rapportés à des fréquences similaires dans les deux groupes de traitement (population globale : 32,2% versus 33,2% dans le groupe placebo).

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats (absence de données robustes concernant la qualité de vie et le délai de survenue d'exacerbation aiguë), il n'est pas attendu d'impact d'OFEV (nintédanib) sur la morbidité. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, OFEV (nintédanib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Dans l'indication faisant l'objet de la demande du laboratoire, une étude d'extension est en cours : il s'agit d'une étude prospective multicentrique, réalisée en ouvert sur la tolérance à long terme du nintédanib chez les patients atteints « d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques de phénotype progressif » dans laquelle sont inclus des patients ayant préalablement achevé le traitement de 52 semaines ainsi que la période de suivi de l'étude INBUILD.

Par ailleurs, d'autres études sont en cours. (Tableau 10)

Tableau 10 : Etudes en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PID associée à la ScS		
SENSCIS ON 1199.225	Etude d'extension prospective internationale multicentrique, réalisée en ouvert, sur la tolérance à long terme du nintédanib chez les patients atteints « de pneumopathie interstitielle Diffuse associée à la sclérose systémique » dans laquelle ont été inclus des patients ayant préalablement achevé le traitement de 52 semaines ainsi que la période de suivi de l'étude de phase III SENSCIS.	Juillet 2021
Nintédanib pour le traitement de la fibrose pulmonaire induite par le coronavirus SARS-CoV-2		

NINTECOR <i>(Boehringer Ingelheim n'est pas promoteur de cette étude)</i>	Patients présentant des anomalies pulmonaires persistantes sur le scanner thoracique avec des caractéristiques fibrotiques (réticulations avec bronchiectasies de traction +/- rayon de miel) impliquant plus de 10% du volume pulmonaire, 2 à 6 mois après une hospitalisation pour une pneumonie par COVID-19 documentée par une sérologie positive ou un test PCR positif. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer si le nintédanib ralentit la progression de la fibrose pulmonaire. Le critère d'évaluation principal est le taux annuel de déclin de la CVF de l'inclusion à 12 mois.	Novembre 2021
InPedILD 1199.337	Une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo évaluant l'exposition à la dose et l'innocuité d'un traitement par nintédanib, per os, utilisé en plus des traitements habituels pendant 24 semaines, suivi d'une phase de traitement en ouvert avec nintédanib, de durée variable, chez les enfants et les adolescents (6 à 17 ans) atteints d'une pneumopathie interstitielle fibrosante cliniquement significative.	Juillet 2022

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe aucune recommandation internationale concernant le diagnostic des PID-FP, sauf pour la fibrose pulmonaire idiopathique.

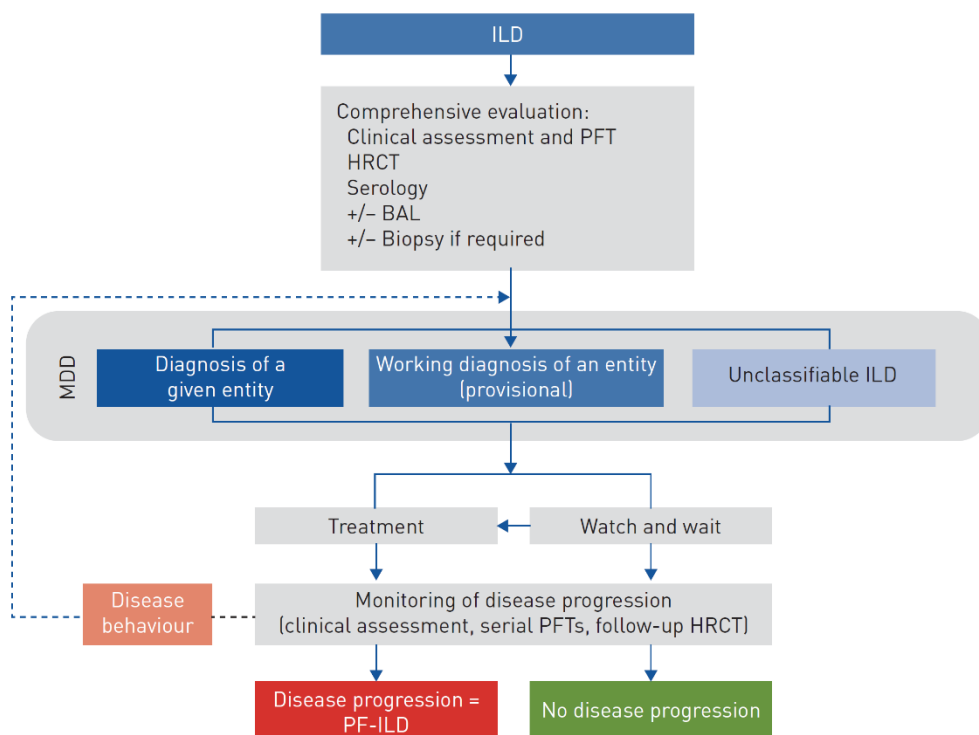
Sur la base de ce qui est pratiqué pour la FPI, le diagnostic de PID-FP devrait reposer sur une combinaison de critères cliniques, radiologiques et parfois histologiques.

Le diagnostic différentiel doit être discuté au cours de réunions multidisciplinaires de spécialistes (rhumatologue, pneumologue...) dans le domaine concerné par la maladie sous-jacente.

Le diagnostic des PID-FP inclut une évaluation clinique et une analyse des antécédents médicaux, du statut tabagique, de l'évolution de la fonction pulmonaire, des résultats des tests sérologiques, génétiques et des imageries, et le cas échéant des biopsies pulmonaires.

L'analyse du scanner thoracique par tomodensitométrie haute résolution est fondamentale dans la démarche diagnostique. Dans presque la totalité des cas, il constitue le premier outil de diagnostic. L'algorithme suivant peut être utilisé pour le diagnostic des PID pouvant présenter un phénotype fibrosant progressif⁶.

⁶Cottin V. et al. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases» Eur Respir Rev.2019.28:109-190.



ILD : interstitial lung disease

Figure 2 : Diagnostic des PID susceptibles de présenter un phénotype fibrosant progressif

En tenant compte du contexte clinique, les tests sérologiques peuvent déterminer s'il existe une maladie auto-immune sous-jacente ou une composante auto-réactive.

A l'aide de mesures à intervalles réguliers, les tests de la fonction pulmonaire (telle que la CVF) permettent de surveiller la progression de la maladie.

Les recommandations internationales⁷ sur le diagnostic de la FPI permettent de catégoriser les observations au scanner par TDM-HR en 4 catégories distinctes (PIC certaine, PIC probable, PIC indéterminée et suggérant un autre diagnostic).

La terminologie de PID fibrosante de phénotype progressif implique que la maladie progresse malgré une prise en charge habituelle suivant la pathologie sous-jacente. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la définition du phénotype fibrosant progressif au sein des PID.

Aucune recommandation internationale ou française ne précise la prise en charge spécifique des patients atteints de PID à l'exception des recommandations françaises pour la prise en charge de la FPI ainsi que les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur la prise en charge de la PID associée à la sclérodémie systémique.

Place d'OFEV (nintédanib) dans la stratégie thérapeutique :

OFEV (nintédanib) peut être utilisé chez les patients adultes atteints de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante chronique de phénotype progressif, évoluant malgré une prise en charge habituelle adaptée à chacune des étiologies de PID-FP.

Il est à souligner que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues chez des patients avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 45 % et DLCO \geq 30 %.

En raison de la complexité de l'établissement d'un diagnostic de ces maladies et de leur prise en charge, la Commission recommande que la décision d'instauration de traitement par OFEV (nintédanib) soit discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et que la décision prise soit tracée, puis soumise et expliquée au patient.

⁷ Raghu G. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline» Am J Resp Cri Care Med.2018.198;15:44-68.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les pneumopathies interstitielles diffuses sont définies par un processus inflammatoire et diffus, souvent fibrosant, qui se traduit cliniquement par des symptômes non spécifiques dominés par la dyspnée et la toux, et radiologiquement par une pneumopathie interstitielle diffuse qui évolue progressivement vers l'insuffisance respiratoire chronique restrictive et le décès du patient. L'évolution de la maladie est souvent fatale, avec un délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le décès du patient de 5 à 7 ans environ⁸.

► OFEV (nintédanib) est un traitement à visée symptomatique.

► Compte tenu :

- d'une quantité d'effet modérée d'OFEV (nintédanib) versus placebo en termes de taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée (critère de jugement principal qui est un critère intermédiaire mais qui a été jugé cliniquement pertinent par la Commission) ;
 - de l'absence de données robustes en termes de qualité de vie et de survie, critères très pertinents dans cette maladie ;
 - du profil de tolérance acceptable marqué principalement par la diarrhée mais ;
 - du recul très faible d'évaluation de son efficacité et de sa tolérance dans cette indication ;
- son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant une AMM dans le traitement des PID-FP. Les traitements utilisés à ce jour hors AMM hors de toute recommandation nationale ou internationale concernant la prise en charge des PID-sont à base de corticoïdes oraux, azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil et anti-TNF. Dans certaines situations bien précises, la transplantation peut être envisagée.

► Cette spécialité peut être utilisée chez les patients ayant une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante chronique de phénotype progressif, évoluant malgré une prise en charge habituelle (cf. 9 Place dans la stratégie thérapeutique).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du caractère chronique, rare, et grave des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif,
- du besoin médical partiellement couvert par la prise en charge actuelle,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié au vu d'une efficacité modérée sur la morbidité et l'absence de démonstration sur la mortalité dans une population dont la transposabilité n'est pas assurée en raison de la difficulté du repérage des patients atteints de PID-FP,
- de l'absence de données robustes de qualité vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

OFEV (nintédanib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OFEV (nintédanib) est modéré dans le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.

⁸ Wijsenbeek M. et al. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Current Practice in Diagnosis and Management. *Curr Med Res Opin.*2019.35;111:2015-2024.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle de la supériorité OFEV (nintédanib) par rapport au placebo mais avec une quantité d'effet modérée, sur un critère de jugement principal intermédiaire mais cliniquement pertinent (différence entre les 2 groupes de 107 ml/an sur le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée dans la population globale) ;
- de sa tolérance satisfaisante marquée principalement par la diarrhée et l'expérience de son utilisation dans d'autres pneumopathies interstitielles diffuses ;
- du besoin médical dans ces maladies rares en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM ;

mais de l'absence de :

- données robustes en termes de survie des patients traités ;
- données robustes en termes de qualité de vie dans ces maladies qui ont un fort impact sur celle-ci ;
- données à long terme dans des maladies qui certes évoluent lentement ;

la Commission considère qu'OFEV (nintédanib) apporte une amélioration du service médical rendu **mineure** (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.

010.3 Population cible

La population cible d'OFEV (nintédanib) correspond dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes, ayant une PID-FP, hors FPI et hors patients atteints de PID associée à une sclérodermie systémique de phénotype progressif.

L'extension d'indication d'OFEV (nintédanib) aux patients atteints de PID associée à une sclérodermie systémique fait l'objet d'un avis séparé.

Population avec une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante de phénotype progressif hors FPI

A partir d'une étude épidémiologique française⁹, la prévalence des PID excluant la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) a été estimée à 89,7 cas pour 100 000 habitants, soit une population de 49 443 patients en France en 2020.

L'étude observationnelle française PROGRESS¹⁰ a montré dans une analyse rétrospective de dossiers médicaux que parmi les patients atteints d'une PID non-FPI hospitalisés au Centre de référence des maladies pulmonaires rares de Lyon entre 2010 et 2017, 27,2% avaient un phénotype progressif. Ceci correspond pour la population française à une estimation de 13 350 cas.

Cette étude a aussi estimé, à l'aide du Système National des Données de Santé (SNDS), à 7 707 le nombre de patients PID-FP non-FPI hospitalisés en France en 2016.

⁹ Duchemann B et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. Eur Respir J.2017.50;12:1602419.

¹⁰ Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). Eur Respir J 2020; in press. <https://doi.org/10.1183/13993003.02718-2020>

L'estimation du nombre de cas de PID-FP, hors FPI, serait donc compris entre **7 707 et 13 350** en France.

Population ayant une PID-ScS de phénotype progressif

Deux études épidémiologiques françaises^{11,12} ont estimé la prévalence de la sclérodémie systémique entre 13,2 cas et 15,8 cas pour 100 000 habitants. Ceci correspond pour la population française à une estimation de 7 287 à 8 725 cas en France en 2020.

Selon la littérature^{13,14,15}, la fréquence des pneumopathies interstitielles diffuses parmi les patients ScS varie de 35% à 50%. Ceci représente alors une estimation d'un intervalle maximal de 2 550 à 4 363 patients ayant une PID-ScS.

Par ailleurs, l'étude PROGRESS a également estimé la population de patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID-ScS) hospitalisés en France à 2 264 en 2016.

L'estimation du nombre de cas de PID-ScS serait donc compris entre 2 264 et 4 363 en France.

Dans la littérature¹⁴, la proportion de patients atteints d'une sclérodémie systémique associée à une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante de phénotype progressif a été estimée à 46% des patients ayant une PID-ScS.

Le nombre de cas de patients ayant une PID-ScS de phénotype progressif est donc estimé entre **1 041 et 2 007** cas.

Conclusion

La population cible d'OFEV (nintédanib) dans cette indication, c'est-à-dire la population de patients atteints de PID-FP, hors FPI, en excluant les patients atteints de PID-ScS de phénotype progressif (comptabilisés dans la demande d'extension d'indication faisant l'objet d'un avis séparé), serait comprise entre **5 700 et 12 309**.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission souhaite que les spécialités OFEV (nintédanib) aient le statut de médicament d'exception dans l'indication « traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif. »

En raison de la complexité de l'établissement d'un diagnostic de ces maladies et de leur prise en charge, la Commission recommande que la décision d'instauration de traitement par OFEV (nintédanib) soit discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et que la décision prise soit tracée, puis soumise et expliquée au patient.

¹¹ El Adssi H. et al. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum.*2013.42;15:530-8.

¹² Le Guern V. et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004. 43;19:1129-37.

¹³ Bergamasco A. et al. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.*2019.11:257-273.

¹⁴ Pokeerbux MR. et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arth Res Ther.*2019.21;11:86.

¹⁵ Hoffmann-Vold AM. et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.*2019.200;110:1258-1266.

► Demande de données

Compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique à attendre du nintédanib dans le traitement des patients atteints d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif, la Commission souhaite que des données observationnelles descriptives de l'exposition d'OFEV (nintédanib) soient apportées dans cette indication sur les caractéristiques des patients traités et l'impact de ce médicament en termes de morbi-mortalité.

Le recours aux cohortes déjà existantes sur cette pathologie, notamment françaises, est encouragé. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 novembre 2020 Date d'adoption : 18 novembre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020 L'avis a fait l'objet d'une modification le 20 janvier 2021.
Parties prenantes	Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OFEV 100 mg, capsule molle</u> 60 plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 300 060 2 3) <u>OFEV 150 mg, capsule molle</u> 60 plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 300 060 4 7)
Demandeur	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 16 janvier 2015 (procédure centralisée) Extension d'indication : 13 juillet 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée à certains spécialistes (spécialistes en pneumologies, médecine interne, et rhumatologies) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception
Code ATC	L01XE31