

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 20 août 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS2124862A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'arrêté du 13 janvier 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2020, relatif aux spécialités OFEV® 100 mg et 150 mg relevant du présent arrêté, avis communiqué à la société BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE en application de l'article R. 163-16 du CSS et consultable sur le site internet de cette Haute Autorité ;

Considérant qu'aux termes de l'article R. 163-2 (troisième alinéa) du CSS, l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux « *peut être assortie, pour certains médicaments particulièrement coûteux, unitairement ou au regard des dépenses globales représentées, et d'indications précises, d'une clause prévoyant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical, selon une procédure fixée par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale. Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une fiche d'information thérapeutique établie par la commission mentionnée à l'article R. 163-15 (...)* » ;

Considérant qu'il convient d'appliquer à la spécialité OFEV® le régime du « médicament d'exception » et la fiche d'information thérapeutique correspondante, en raison du caractère particulièrement coûteux de ce médicament et de l'existence d'indications précises, étant par ailleurs rappelé que son autorisation de mise sur le marché (AMM) réserve la prescription initiale et le renouvellement du produit aux spécialistes en pneumologies, médecine interne, et rhumatologies et prévoit en outre la nécessité d'une surveillance particulière pendant le traitement,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour OFEV figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – La fiche d'information thérapeutique relative à OFEV qui figurait en annexe II de l'arrêté du 13 janvier 2016 susvisé est abrogée.

**Art. 3.** – Le présent arrêté sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel de la République française*.

Fait le 20 août 2021.

*Le ministre des solidarités  
et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*

N. LABRUNE

*La sous-directrice de la politique  
des produits de santé et de la qualité  
des pratiques et des soins,*

H. MONASSE

*Le ministre de l'économie,  
des finances et de la relance,  
Pour le ministre et par délégation :*

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,  
N. LABRUNE*

## ANNEXES

### ANNEXE I

#### *Extensions d'indications*

La prise en charge des spécialités ci-dessous est étendue aux indications suivantes :

- chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif,
- chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique.

Code CIP	Présentation
34009 300 060 2 3	OFEV 100 mg (nintédanib), capsules molles (B/60) (laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE)
34009 300 060 4 7	OFEV 150 mg (nintédanib), capsules molles (B/60) (laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

### ANNEXE II

#### FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

#### **OFEV (nintédanib)**

*(Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE)*

#### **Médicament d'exception**

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

OFEV 100 mg, capsules molles

Boîte de 60 (CIP : 3400930006023)

OFEV 150 mg, capsules molles

Boîte de 60 (CIP : 3400930006047)

#### **1. Indications remboursables (\*)**

##### **Fibrose pulmonaire idiopathique :**

OFEV a l'AMM dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Il n'est pris en charge que chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVF [*capacité vitale forcée*]  $\geq 50\%$  et DLCO [*diffusion du monoxyde de carbone*]  $\geq 30\%$ .

##### **Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques :**

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

##### **Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique :**

OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique.

#### **2. Conditions de prescription et de délivrance (\*\*)**

Médicament d'exception.

## Liste I

Médicament à prescription hospitalière.

Prescription réservée à tous les spécialistes en pneumologie, médecine interne ou rhumatologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

### 3. Modalités d'utilisation (\*\*)

Cf. RCP.

Date initiale de l'AMM (fibrose pulmonaire idiopathique) : 16 janvier 2015

Extension d'indication (pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique) : 17 avril 2020

Extension d'indication (pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques) : 13 juillet 2020

### 4. Stratégie thérapeutique (\*)

#### 4.1. Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Le nintédanib (OFEV) est un inhibiteur de la tyrosine kinase dont la dose recommandée est de 300 mg/j (en deux prises) et peut être réduite à 200 mg/j. Il peut être utilisé en alternative à la pirfénidone, traitement de référence mentionné dans les dernières recommandations de 2013, chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF ≥ 50 % et DLCO ≥ 30 %.

La corticothérapie ou le cyclophosphamide intraveineux peuvent être prescrits uniquement en cas d'exacerbation aigüe de la fibrose, et les anti-vitamines K lorsqu'il existe une indication cardiovasculaire.

La CVF et la DLCO doivent être évaluées tous les 3 à 6 mois. En cas d'aggravation de la FPI (diminution de 10% de la CVF et/ou de 15% de la DLCO, critères associés à une augmentation du risque de mortalité), le traitement doit être réévalué.

Chez les patients avec hypoxémie sévère au repos (insuffisance respiratoire chronique grave), l'oxygénothérapie de longue durée est recommandée. Un programme de rééducation respiratoire peut également être proposé pour les patients ayant une limitation de leur capacité à l'effort avec un handicap significatif.

Enfin, la transplantation pulmonaire est à envisager dans les formes graves ou en cas d'aggravation de la maladie chez des patients âgés de moins de 65 ans.

#### 4.2. Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques (PID-FP)

Il n'existe aucune recommandation internationale concernant le diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif, 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 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 autoimmune 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 (pneumopathie interstitielle commune [PIC] certaine, PIC probable, PIC indéterminée et suggérant un autre diagnostic).

La terminologie de pneumopathie interstitielle diffuse (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 sclérodermie systémique.

#### Place de OFEV 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 %.

#### 4.3. *Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)*

La prise en charge thérapeutique de la sclérodermie systémique est difficile du fait de son hétérogénéité clinique, de l'atteinte de plusieurs organes et de l'absence de traitement global agissant simultanément sur chacun des différents mécanismes pathogéniques. Dans une approche multidisciplinaire, le traitement des atteintes viscérales est l'objectif essentiel et dépend du type et de la sévérité de ces atteintes.

L'interrogatoire recherche une exposition professionnelle éventuelle à la silice, aux solvants, conduisant à préciser les facteurs de risque et à réaliser une enquête professionnelle. Il convient aussi de rechercher les facteurs susceptibles d'aggraver la vasculopathie (martellement, vibrations) ainsi que l'exposition au tabac.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de plusieurs critères définis dans la classification ACR/EULAR : un phénomène de Raynaud (présent dans plus de 95% des cas), une sclérose cutanée, les troubles trophiques comme les ulcères digitaux ou les cicatrices pulpaires, les calcinoses et les atteintes articulaires ou musculo-tendineuses.

L'évaluation de l'atteinte pulmonaire doit être recherchée systématiquement. Lorsque l'atteinte pulmonaire est mise en évidence, un suivi régulier doit être mis en place afin de mesurer l'évolution de la pneumopathie interstitielle diffuse.

La sévérité de la PID est mesurée par l'évaluation de la dyspnée, la saturation percutanée en oxygène, la CVF et la capacité pulmonaire totale, la DLCO, les données du scanner thoracique haute résolution (étendue et caractéristiques des lésions pulmonaires).

Le PNDS recommande de traiter les patients ayant une PID évolutive (perte de 10 % de la CVF ou  $\geq$  200 mL et/ou 15 % de la DLCO) ou une PID sévère d'emblée

Le mycophénolate mofétيل (MMF) est préconisé en première intention, et le cyclophosphamide IV en seconde intention ou en première intention dans les formes rapidement évolutives, ou de mauvais pronostic. Le rituximab est réservé à la 3e ligne.

Chaque ligne thérapeutique doit être réévaluée après 6 mois de traitement sur la base des données cliniques (classe fonctionnelle NYHA, test de marche de 6 min) et des explorations fonctionnelles respiratoires. Le scanner thoracique haute résolution est à réaliser en fin de séquence thérapeutique et en cas d'aggravation clinique.

En cas de stabilisation ou d'amélioration clinique, des explorations fonctionnelles respiratoires ou scanographique, le traitement immunosupresseur est poursuivi au moins 2 ans (les données publiées manquent au-delà). Le cyclophosphamide IV peut être poursuivi 12 mois et est relayé ensuite par l'azathioprine ou le MMF.

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

#### Place de OFEV dans la stratégie thérapeutique :

OFEV peut être utilisé seul ou en association aux traitements immunomodulateurs et/ou corticoïdes oraux chez les patients avec un diagnostic clinique et radiologique de PID-ScS.

Il est à souligner que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues uniquement chez des patients avec une extension de fibrose pulmonaire supérieure à 10% confirmée avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF  $\geq$  40 % et DLCO  $\geq$  30 %.

### 5. SMR/ASMR (\*)

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 20 mai 2015 (fibrose pulmonaire idiopathique) et le 16 décembre 2020 (pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques et pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique). Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### Service médical rendu

Le service médical rendu par OFEV est :

##### Fibrose pulmonaire idiopathique :

- modéré chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique, et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVF  $\geq$  50 % et DLCO  $\geq$  30 %.

##### Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques :

- modéré dans le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.

##### Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique :

- modéré dans le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique.

## Amélioration du service médical rendu

### **Fibrose pulmonaire idiopathique :**

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 : CVF  $\geq$  50 % et DLCO  $\geq$  30 %.

### **Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques :**

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 modeste, sur un critère de jugement principal intermédiaire (différence entre les 2 groupes de 107 ml/an sur le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée dans la population globale, soit une réduction relative d'environ 57%) ;
- 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.

### **Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique :**

Compte tenu de :

- 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 modeste sur un critère de jugement principal intermédiaire (différence entre les 2 groupes de 40,95 ml/an sur le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée, soit une réduction d'environ 43,8%) ;
- 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 cette maladie rare 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 cette maladie qui a un fort impact sur celle-ci ;
- données à long terme dans des maladies qui certes évoluent lentement,

la Commission considère qu'OFEV 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 associée à la sclérodermie systémique.

## 6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût de traitement :

Code CIP	Présentation	PPTC
34009 300 060 2 3	OFEV 100 mg (nintédanib), capsules molles (B/60) (laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE)	2236,55 €
34009 300 060 4 7	OFEV 150 mg (nintédanib), capsules molles (B/60) (laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE)	2236,55 €

Taux de remboursement : 30 %.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...).

(\*) Cf. avis de la Commission de la transparence du 20 mai 2015 et du 16 décembre 2020 consultables sur le site de la HAS : [https://www.has-sante.fr/jcms/prd\\_2984523/fr/ofev](https://www.has-sante.fr/jcms/prd_2984523/fr/ofev).

(\*\*) Cf. RCP : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, <https://www.ema.europa.eu/>.

Base de données publique des médicaments : <https://www.medicaments.gouv.fr>.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à : la Haute Autorité de santé, DEMESP, 5, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.