



## 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 de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique de la sclérodermie systémique (ScS) 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 pulpaire, les calcinose 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 (PID).

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 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 3<sup>e</sup> 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 immunosuppresseur 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 du médicament**

OFEV peut être utilisé seul ou en association aux traitements immunomodulateurs et/ou corticoïdes oraux chez les patients dont le 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 %.

### **► 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 indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID ScS).
SMR	MODERE
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 40,95 ml/an sur le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée) ;</li> <li>- de sa tolérance satisfaisante marquée principalement par la diarrhée et l'expérience de son utilisation dans d'autres pneumopathies interstitielles diffuses ;</li> <li>- du besoin médical dans cette maladie rare en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM ;</li> </ul> <p>mais de l'absence de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- données robustes en termes de survie des patients traités ;</li> <li>- données robustes en termes de qualité de vie dans ces maladies qui ont un fort impact sur celle-ci ;</li> <li>- données à long terme dans des maladies qui certes évoluent lentement ;</li> </ul> <p>la Commission considère qu'OFEV apporte une amélioration du service médical rendu <b>mineure</b> (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses associée à la sclérodémie systémique.</p>
ISP	OFEV (nintédanib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OFEV peut être utilisé seul ou en association aux traitements immunomodulateurs et/ou corticoïdes oraux chez les patients dont le diagnostic clinique et radiologique de PID-ScS.</p> <p>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 <math>\geq</math> 40 % et DLCO <math>\geq</math> 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 2 264 à 4 363
Recommandations	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>La Commission souhaite que les spécialités OFEV (nintédanib) aient le statut de médicament d'exception dans l'indication « traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique ».</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>► <b>Demandes de données</b></p> <p>Compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique à attendre du nintédanib dans le traitement des patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique, 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.</p>

**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 (nintédanib) 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 17 avril 2020 : « OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID ScS) ».

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*]  $\geq 50$  % et DLCO [*diffusion du monoxyde de carbone*]  $\geq 30$  %.

OFEV (nintédanib) a également obtenu une autre extension dans le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif. 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<sup>1</sup>.

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

## 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.

---

<sup>1</sup> 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, 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 catégories<sup>2</sup>:

- 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-PR), PID associée à la sclérodémie 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.

La sclérodémie systémique<sup>3</sup> (ScS) est une maladie auto-immune rare, chronique, hétérogène, d'évolution lente, invalidante et souvent mortelle. Elle touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme) et se manifeste habituellement entre 40 et 50 ans, soit une population atteinte significativement plus jeune que celle atteinte par la FPI (60 à 70 ans). La PID est l'une des complications les plus sévères de la sclérodémie systémique.

Les manifestations cliniques liées à la PID-ScS, d'abord peu présentes voire inexistantes, évoluent le plus souvent vers une pathologie pulmonaire grave conduisant irréversiblement à l'insuffisance respiratoire et au décès du patient.

### ► La prise en charge

A ce jour, aucun traitement utilisé en pratique en France ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la PID-ScS.

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins<sup>4</sup> (PNDS) recommande de traiter les patients dont la fibrose pulmonaire progresse (perte de 10 % de la capacité vitale forcée (CVF) ou  $\geq 200$  mL et/ou 15 % de la DLCO ou  $\geq 3$  mL/min/mm Hg dans les 12 à 18 derniers mois) ou les patients ayant une atteinte sévère d'emblée. Ceci doit être discuté en réunion multidisciplinaire. L'objectif thérapeutique est principalement la stabilisation de la dégradation de la CVF au cours du temps, voire son amélioration.

Selon le PNDS révisé en janvier 2020, la prise en charge actuelle (traitement de fond) de la PID-ScS repose sur l'utilisation de produits hors AMM : le mycophénolate mofétil (MMF) en première intention, le cyclophosphamide IV en deuxième intention ou en première intention dans les formes rapidement évolutives, ou de mauvais pronostic (forme étendue selon la classification de Goh) et le rituximab en 3<sup>e</sup> intention.

Chaque traitement doit être évalué après 6 mois de traitement sur la base des données cliniques et fonctionnelles respiratoires. Le scanner thoracique de haute résolution (TDM-HR) doit être réalisé à la fin de la séquence thérapeutique et en cas d'aggravation clinique ou des explorations

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> ORPHANET, Sclérodémie systémique, Juillet 2010. [En ligne]. Available: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=12002&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=sclerodermie-systemique&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Sclerodermie-systemique&title=Scl%20E9rodermie](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=12002&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sclerodermie-systemique&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Sclerodermie-systemique&title=Scl%20E9rodermie)

<sup>4</sup> HAS.2020. Protocole National de Diagnostic et de Soins 2017 (révision janvier 2020)- Sclérodémie Systémique.

fonctionnelles respiratoires. La durée d'évolution de la ScS, l'extension et le type des lésions scénographiques ainsi que la dyspnée doivent aussi être pris en compte.

**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 notamment sur les critères fonctionnels respiratoires et leur tolérance dans le traitement de la PID-ScS.**

## **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 associée à la sclérodermie systémique.

OFEV (nintédanib) est le seul médicament disposant d'une AMM dans cette indication.

Selon les recommandations du PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) de 2020, les patients peuvent être traités selon la ligne de traitement par des médicaments hors AMM : mycophénolate mofétil, cyclophosphamide IV ou rituximab, ces traitements sont donc considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

### **05.2** Comparateurs non médicamenteux

Un traitement par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peut être discuté chez les patients atteints de ScS sévère et évolutive (forme rapidement progressive de ScS), avec mise en jeu du pronostic vital ou d'organe.

Par ailleurs, dans les formes de PID avec insuffisance respiratoire sévère malgré les traitements utilisés, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, une transplantation pulmonaire peut être envisagée.

#### **► Conclusion**

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'OFEV (nintédanib) sont les spécialités à base de mycophénolate mofétil, cyclophosphamide IV ou rituximab utilisés hors AMM et recommandées par le PNDS.**

**Dans certaines situations bien précises, un traitement par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou 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

### 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

<b>Date de l'avis</b> (Motif de la demande)	20 mai 2015 (Inscription)
<b>Indication</b>	OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.
<b>SMR</b>	Modéré
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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 %
<b>ASMR</b> (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 de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) repose sur une étude clinique (SENSCIS) de phase III randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant son efficacité et sa tolérance chez des adultes atteints de PID-ScS.

Le laboratoire a également fourni :

- une étude observationnelle rétrospective (PROGRESS) ;

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Avis version définitive modifié le 20/01/2021

- une enquête qualitative sur le vécu des patients PID-ScS et de leur entourage ;
- une enquête quantitative de qualité de vie a été fournie.

Aucun des patients dans cette étude et ces enquêtes n'ont été traités par OFEV.

Ces données ne permettent donc pas d'évaluer une éventuelle efficacité de OFEV, sa tolérance, ou son impact sur la qualité de vie. Par conséquent, elles ne sont pas décrites dans cet avis.

## 08.1 Efficacité

Référence	SENSCIS <sup>5</sup>
EudraCT	NCT02999178
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité et la tolérance du nintédanib, à la dose de 150 mg deux fois par jour dans le traitement de la PID-ScS par la réduction du taux annuel de déclin de la CVF sur 52 semaines dans le groupe nintédanib comparé au groupe placebo.
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 30 novembre 2015 au 28 novembre 2018 194 centres investigateurs dans 32 pays : Europe (82 centres répartis en Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse), Asie (51 centres répartis en Chine, Inde, Japon, Malaisie, Thaïlande), Etats-Unis et Canada (46 centres), et autres (15 centres répartis en Argentine, Australie, Brésil, Chili, Israël et Mexique).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes (âgés d'au moins 18 ans au moment de la signature du consentement éclairé) ;</li> <li>- Patients remplissant les critères de classification de la ScS établis par l'EULAR (European League Against Rheumatism) et l'ACR (American College of Rheumatology) en 2013 ;</li> <li>- Premières manifestations de la ScS (premier symptôme hors phénomène de Raynaud) apparues dans les 7 années précédant la visite 1 ;</li> <li>- PID-ScS confirmée par tomodensitométrie de haute résolution réalisée dans les 12 mois précédant la visite 1. L'étendue de la fibrose pulmonaire devait être supérieure ou égale à 10% ;</li> <li>- CVF <math>\geq</math> 40% de la valeur théorique à la visite 2 ;</li> <li>- DLCO comprise entre 30% et 89% de la valeur théorique à la visite 2.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension artérielle pulmonaire significative ;</li> <li>- Taux enzymatiques élevés (ALAT, ASAT ou bilirubine <math>&gt;</math> 1,5 LSN) à la visite 1 ;</li> <li>- Risque de saignement et antécédent d'événements thrombotiques dans les 12 derniers mois ;</li> <li>- Traitement de fond par mycophénolate mofétil à dose non stable ou méthotrexate dans les 6 mois précédant la randomisation ;</li> <li>- Traitement antérieur par nintédanib ou pirfénidone.</li> </ul>
Schéma de l'étude	<p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude randomisée 1:1. Les participants sont répartis en deux groupes : Nintédanib 150 mg bid (n=288) et Placebo (n=288). Les visites sont effectuées aux semaines 0, 2, 4, 6, 12, 24, 36, 52, 68, 84, 100 et 104. L'évaluation du critère principal a lieu à la semaine 52.</p>
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe nintédanib 150 mg 2x/jour par voie orale (N=288) ;</li> <li>- Groupe placebo, administré 2x/jour par voie orale (N=288).</li> </ul>

<sup>5</sup> Distler O. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med.2019. 380:2518-2528.

	<p>La randomisation a été stratifiée en fonction du statut (positif ou négatif) des patients vis-à-vis des anticorps anti-topoisomérase 1 (marqueurs de la progression des PID).</p> <p><i>Traitements autorisés pendant la phase de traitement de l'étude :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement antiplaquettaire à faible dose ;</li> <li>- Traitement par héparine (prophylaxie ou flush) ;</li> <li>- Traitement stable par mycophénolate mofétil, pendant au moins 6 mois avant la visite 2 ;</li> <li>- Traitement stable par méthotrexate, pendant au moins 6 mois avant la visite 2 ;</li> <li>- Prednisone <math>\leq 10</math> mg/j.</li> </ul> <p><i>Traitements interdits pendant la phase de traitement de l'étude :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement anticoagulant ;</li> <li>- Thérapie antiplaquettaire à haute dose ;</li> <li>- Azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine A ;</li> <li>- Prednisone <math>\geq 10</math> mg ;</li> <li>- Hydroxychloroquine, colchicine, D-pénicillamine, sulfasalazine (sauf si les médicaments sont prescrits en cas de détérioration importante de l'état du patient) ;</li> <li>- Rituximab, tocilizumab, abatacept, léflunomide, tacrolimus, tofacitinib, para-aminobenzoate de potassium ;</li> <li>- Pirféridone.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Taux de déclin annuel de la CVF en mL/année sur 52 semaines.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Le protocole a défini 2 critères de jugement secondaires hiérarchisés (et 9 autres critères de jugement secondaires) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation absolue du Score de Rodnan modifié (mRSS) à 52 semaines.</li> </ul> <p>Le score de Rodnan permet de quantifier l'importance de l'atteinte cutanée (intensité et extension). La souplesse de la peau est cotée de 0 (absence de sclérose) à 3 (sclérose adhérente au plan profond) en différentes zones du corps (17 sites). Le score varie donc de 0 à 51.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation absolue du score Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à 52 semaines.</li> </ul> <p>Le score SGRQ est une échelle permettant de mesurer l'impact sur la santé globale, et la vie quotidienne, chez les patients atteints de maladie obstructive des voies aériennes. Il est composé de cinquante items évaluant trois aspects : les symptômes, la limitation des activités et l'impact psycho-social. Le score varie de 0 à 100, les plus hauts scores correspondant à l'impact le plus important sur la qualité de vie.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Sur la base des données des études réalisées, notamment pour évaluer le nintédanib dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique, la différence de variation du déclin de CVF était estimée entre 70 et 110 mL entre les deux groupes à 52 semaines.</p> <p>Compte-tenu des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un écart type identique entre les deux groupes de 245 mL,</li> <li>- Une randomisation au ratio 1:1,</li> <li>- Une puissance de 80 à 90 %,</li> <li>- Un risque bilatéral alpha de 0,05,</li> </ul> <p>le nombre de patients nécessaire a été évalué à environ 260.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><i>Analyse du critère principal :</i></p> <p>L'analyse a été réalisée sur la population de patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude (« Treated Set »). Toutes les données disponibles jusqu'à la Semaine 52, incluant les données collectées pour les patients sortis d'étude prématurément, étaient utilisées.</p> <p>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. Le taux annuel de déclin a été calculé pour chacun des patients des deux groupes puis la moyenne a été comparée entre les deux groupes. Les deux groupes de traitement ont été comparés avec un modèle statistique de régression à coefficients aléatoires (pente aléatoire et intercept) avec le statut vis-à-vis des anticorps anti-topoisomérase 1 (positif ou négatif), le genre, l'âge, la taille et la CVF à l'état initial utilisés comme covariables.</p>

L'objectif principal a été de tester la supériorité du traitement par nintédanib 150 mg deux fois par jour comparé au traitement par placebo.

L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée uniquement en cas de significativité de l'analyse principale au risque alpha bilatéral de 0,05.

*Analyses des critères secondaires de jugement :*

Une analyse séquentielle hiérarchisée des critères de jugement secondaires a été prévue dans le protocole selon la séquence suivante : variation absolue (%) du score mRSS à la Semaine 52 puis variation absolue (%) du score SGRQ à la Semaine 52. L'analyse de ces deux critères de jugement secondaires a été réalisée selon un modèle mixte de mesures répétées avec gestion de l'inflation du risque alpha.

En cas de significativité sur le premier des critères au risque alpha bilatéral de 0,05, l'analyse a été poursuivie sur le critère suivant avec également un risque alpha bilatéral de 0,05.

En cas d'échec d'une étape et de l'absence de rejet de l'hypothèse nulle (absence de différence entre les deux groupes de traitement) l'analyse était arrêtée et le critère suivant était considéré comme exploratoire.

*Analyse en sous-groupes pré-spécifiés :*

Des analyses d'efficacité ont été réalisées en fonction de sous-groupes de patients pré-spécifiés :

- Statut AAT (positif/négatif aux anticorps anti-topoisomérase I) ;
- Sexe ;
- Âge (<65 ans/≥65 ans) ;
- Origine ethnique ;
- Région ;
- Utilisation du mycophénolate à l'inclusion (oui/non) ;
- Sous-type de ScS (ScS cutanée diffuse ou ScS cutanée limitée).

*Populations analysées :*

Les analyses d'efficacité et de tolérance ont été réalisées sur la population TS correspondant aux patients randomisés dans l'un des groupes et ayant reçu au moins une dose de traitement étudié.

Les données d'efficacité ont été analysées sur la base d'une approche en intention de traiter, c'est-à-dire incluant les données des patients ayant arrêté prématurément le traitement de l'étude avant la Semaine 52.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Sur les 819 patients sélectionnés, 580 patients ont été randomisés.

Parmi les 580 patients randomisés, 576 patients ont été traités de façon équilibrée : 288 dans le groupe nintédanib et 288 dans le groupe placebo. Au cours des 52 semaines de traitement, 24 patients du groupe nintédanib et 13 patients du groupe placebo ont arrêté prématurément le traitement, principalement pour événements indésirables.

Au total, 264 patients dans le groupe nintédanib et 275 patients dans le groupe placebo ont effectué toutes les visites à la semaine 52

### **► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les principales caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Caractéristiques	Placebo (N=288)	Nintédanib 150 mg (N=288)	Total (N=576)
<b>Genre – n (%)</b>			
Homme	76 (26,4)	67 (23,3)	143 (24,8)
Femme	212 (73,6)	221 (76,7)	433 (75,2)
<b>Origine ethnique – n (%)</b>			
Caucasienne	186 (64,6)	201 (69,8)	387 (67,2)
Asiatique	81 (28,1)	62 (21,5)	143 (24,8)
Noire / Afro-américaine	16 (5,6)	20 (6,9)	36 (6,3)
Autres	3 (1,0)	3 (1,0)	6 (1,0)
Origines multiples	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
<b>Catégories d'âge en années – n (%)</b>			
Age – moyenne (écart-type)	53,4 (12,6)	54,6 (11,8)	54,0 (12,2)
<30	12 (4,2)	8 (2,8)	20 (3,5)
≥30 à <45	54 (18,8)	48 (16,7)	102 (17,7)
≥45 à <60	122 (42,4)	118 (41,0)	240 (41,7)
≥60 à <75	91 (31,6)	112 (38,9)	203 (35,2)
≥ 75	9 (3,1)	2 (0,7)	11 (1,9)
<b>Variables pulmonaires</b>			
CVF en mL - moyenne (écart-type)	2541 (815,5)	2459 (735,9)	2500 (777,2)
DLCO (%)	53,22 (15,06)	52,85 (15,08)	53,03 (15,06)

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes à l'inclusion. La majorité des patients (75,2%) étaient des femmes. Plus de deux tiers des patients (67,2%) étaient d'origine caucasienne et 24,8% d'origine asiatique. L'âge moyen des patients était de 54 ans.

Les principales caractéristiques de la pathologie des patients sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2. Caractéristiques cliniques à l'inclusion**

Caractéristiques	Placebo (N= 288)	Nintédanib 150 mg (N= 288)	Total (N=576)
<b>Délai depuis le premier symptôme hors syndrome de Raynaud par catégorie<sup>1</sup> [années] – Moyenne (ET) ou n(%)</b>			
Moyenne (ET)	3,50 (1,78)	3,48 (1,62)	3,49 (1,70)
≤1 an	23 (8,0)	17 (5,9)	40 (6,9)
>1 à 3 ans	104 (36,1)	101 (35,1)	205 (35,6)
>3 à 5 ans	102 (35,4)	119 (41,3)	221 (38,4)
>5 à 7 ans	55 (19,1)	50 (17,4)	105 (18,2)
>7 ans	4 (1,4)	1 (0,3)	5 (0,9)
<b>Traitements concomitants d'intérêt</b>			
Mycophénolate mofétil	138 (47,9)	130 (45,1)	268 (46,5)
Corticoïdes (prednisone, prednisolone)	135 (46,9)	152 (52,8)	287 (49,8)
<b>Sous-type de ScS – n (%)</b>			
ScS cutanée diffuse	146 (50,7)	153 (53,1)	299 (51,9)
ScS cutanée limitée	142 (49,3)	135 (46,9)	277 (48,1)
<b>Statut immunitaire</b>			
Anticorps anti-topoisomérase n (%)	177 (61,5)	173 (60,1)	350 (60,8)
<b>Etendue de la fibrose pulmonaire confirmée par tomodensitométrie de haute résolution</b>			
Moyenne % (ET)	35,2 (20,7)	36,8 (21,8)	36,0 (21,3)

<sup>1</sup> Le délai depuis le premier symptôme hors syndrome de Raynaud était calculé jusqu'à la date de randomisation.

Le délai moyen depuis l'apparition du premier symptôme (hors Raynaud) était de 3,50 années. Près de trois quarts des patients (76,4% dans le groupe nintédanib et 71,5% dans le groupe placebo) rapportaient un délai moyen depuis l'apparition du premier symptôme (hors Raynaud) compris entre 1 et 5 ans. Environ la moitié (51,9%) des patients avaient une ScS cutanée diffuse et l'autre moitié

(48,1%) avaient une ScS cutanée limitée. A l'inclusion, environ la moitié des patients inclus recevaient du mycophénolate mofétil et/ou des corticoïdes.

L'étendue moyenne de la fibrose, mesurée par tomodensitométrie de haute résolution et confirmée par relecture centralisée, était de 36,0%, correspondant à une atteinte pulmonaire importante des patients inclus dans l'étude.

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ont été globalement comparables dans les deux groupes de traitement.

#### ► Critères de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'étude a été le taux de déclin annuel de la CVF en mL/année sur 52 semaines.

Les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur du nintédanib par rapport au placebo (Tableau 3) : différence ajustée entre les 2 groupes de 40,95 mL/an, soit une réduction d'environ 43,8% du déclin annuel de la CVF sous nintédanib par rapport au placebo.

**Tableau 3. Taux de déclin annuel de CVF (mL/an) sur 52 semaines – Population ITT**

Traitement	Patients analysés	Taux de déclin sur 52 semaines		Comparaison versus placebo		
		Taux ajusté	IC à 95%	Différence ajustée	IC à 95%	p
Placebo	288	-93,3	(-120,0, -66,7)	40,95	(2,88, 79,01)	0,035
Nintédanib	287	-52,4	(-79,6, -25,2)			

Des analyses de sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées pour évaluer l'effet du nintédanib en fonction de la présence d'anticorps anti-topoisomérase (positif ou négatif), du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, de la région, du traitement par mycophénolate (oui/non) et du type de ScS (diffuse ou limitée). 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 hiérarchisés

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la variation absolue du score du score de Rodnan modifié (mRSS) à 52 semaines (Tableau 4). Le mRSS permet de quantifier l'importance de l'atteinte cutanée. Il varie de 0 à 51 (plus le score est élevé, plus l'atteinte est importante).

**Tableau 4. Variation absolue du score mRSS à 52 semaines - Population ITT**

Taux ajusté (IC95%)	Variation entre l'inclusion et la Semaine 52	Comparaison versus placebo
Placebo (n=286)	- 1,96 (-2,48 , -1,45)	-0,21 (-0,94 , 0,53) , p non significatif
Nintédanib 150 mg (n=288)	-2,17 (-2,69 , -1,65)	

Compte tenu de ce résultat non significatif, l'analyse hiérarchisée a par conséquent été interrompue. L'analyse du second critère secondaire de jugement hiérarchisé (variation absolue du score total SGRQ à 52 semaines) est donc considéré comme exploratoire. Le score SGRQ est une échelle de qualité de vie évaluée chez les patients atteints de maladie obstructive des voies aériennes. Ce score varie de 0 à 100. Les résultats sont présentés uniquement à titre informatif (Tableau 5).

**Tableau 5. Variation absolue du score total SGRQ à 52 semaines - Population ITT**

Taux ajusté (IC95%)	Variation entre l'inclusion et la Semaine 52	Comparaison versus placebo
Placebo (n=283)	- 0,88 (-2,58 , 0,85)	1,69 (-0,73 , 4,12)
Nintédanib 150 mg (n=282)	0,81 (-0,92 , 2,55)	



## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à la Semaine 52 dans une analyse exploratoire d'un critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide du score Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Le score SGRQ est une échelle spécifique évaluant l'impact de la maladie sur la santé globale et la vie quotidienne, chez les patients atteints de maladie obstructive des voies aériennes, composée de cinquante items évaluant trois aspects : les symptômes, la limitation des activités, et l'impact psycho-social. Le score va de 0 à 100, les plus hauts scores correspondant à un impact et des limitations majeures.

Bien que s'agissant d'une étude en double aveugle, les résultats (Tableau 5) ont été présentés à titre uniquement informatif dans la mesure où aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation absolue du score de mRSS à 52 semaines).

Au total, compte tenu des réserves émises, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

## 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 (98,3%) que dans le groupe placebo (95,8%). (Tableau 6)

**Tableau 6. Résumé des événements indésirables rapportés durant 52 semaines – Patients traités**

	Placebo		Nintédanib	
	N	%	N	%
Nombre de patients	288	100,0	288	100,0
Patients avec un EI	276	95,8	283	98,3
Patients avec EI sévères	36	12,5	52	18,1
Patients avec EI considérés par l'investigateur comme lié au traitement	125	43,4	238	82,6
Patients avec EI ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude	25	8,7	46	16,0
Patients avec EI graves (EIG) <sup>1</sup>	62	21,5	69	24,0

<sup>1</sup> Un patient a pu être décompté dans plus d'une catégorie de sévérité

#### ► Événements indésirables considérés comme liés au traitement

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 (82,6% versus 43,4%).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés appartenait aux classes système-organe affections gastro-intestinales. Les termes préférentiels les plus fréquents dans le groupe nintédanib ont été diarrhées, nausées, vomissements. (Tableau 7)

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

Classe système-organe MedDRA Terme préférentiel	Placebo		Nintédanib	
	N	%	N	%
<b>Nombre de patients</b>	288	100,0	288	100,0
<b>Patients ayant rapporté un EI lié au traitement</b>	125	43,4	238	82,6
<b>Affections gastro-intestinales</b>	86	29,9	226	78,5
Diarrhée	57	19,8	197	68,4
Nausée	21	7,3	71	24,7
Vomissement	12	4,2	51	17,7
Douleur abdominale	9	3,1	22	7,6
Douleur abdominale supérieure	5	1,7	11	3,8
Flatulence	1	0,3	8	2,8
Dilatation abdominale	3	1,0	7	2,4
Dyspepsie	2	0,7	5	1,7
Inconfort abdominal	3	1,0	4	1,4
Selles fréquentes	3	1,0	4	1,4
<b>Investigations</b>	14	4,9	55	19,1
Perte de poids	4	1,4	20	6,9
Taux d'ALAT augmenté	2	0,7	16	5,6
Taux de gamma-GT augmenté	2	0,7	14	4,9
Taux d'ASAT augmenté	1	0,3	13	4,5
Enzyme hépatique augmentée	2	0,7	8	2,8
PAL sanguine augmentée	0	0,0	4	1,4
<b>Affections du système nerveux</b>	12	4,2	23	8,0
Vertiges	1	0,3	11	3,8
Céphalées	8	2,8	7	2,4
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	8	2,8	21	7,3
Diminution de l'appétit	8	2,8	18	6,3
<b>Infections</b>	14	4,9	20	6,9
Infection du tractus respiratoire supérieur	4	1,4	4	1,4
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	17	5,9	17	5,9
Fatigue	7	2,4	9	3,1
Asthénie	4	1,4	1	0,3
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	16	5,6	15	5,2
Epistaxis	8	2,8	5	1,7
<b>Affections hépatobiliaires</b>	1	0,3	12	4,2
Trouble hépatique	0	0,0	6	2,1
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	5	1,7	9	3,1
Myalgie	2	0,7	5	1,7
Arthralgie	1	0,3	4	1,4
<b>Affections vasculaires</b>	5	1,7	6	2,1
Hypertension artérielle	1	0,3	4	1,4

#### ► Événements indésirables graves (EIG)

La proportion de patients avec un EIG a été similaire dans les deux groupes de traitement (nintédanib : 69/288=24%, placebo : 62/288=21,5%).

La classe système-organe la plus fréquemment rapportée a été affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (nintédanib : 27/288=9,4%, placebo : 25/288=8,7%). Au sein de cette SOC, l'EIG le plus fréquent a été la maladie pulmonaire interstitielle, rapporté à une fréquence au sein du groupe nintédanib de 2,4% (7/288) et de 1,7% (5/288) dans le groupe placebo.

#### ► Décès

Sur la durée totale de l'étude, 6 patients du groupe nintédanib (2,1%) et 5 patients du groupe placebo (1,7%) ont rapporté des EI ayant entraîné le décès du patient. Parmi ces patients, 5 patients du



groupe nintédanib (2,1%) et 4 patients du groupe placebo (1,4%) étaient décédés dans les premières 52 semaines de l'étude.

Un seul décès a été considéré comme lié au traitement à l'étude (groupe nintédanib).

### 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 8).

**Tableau 8. Données du PGR**

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

### 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 du 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 ont été « 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) selon 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
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Thrombopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Baisse d'appétit	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Déshydratation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Affections cardiaques</b>			
Infarctus du myocarde	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Affections vasculaires</b>			
Saignements (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypertension artérielle	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Anévrismes et dissections artérielles	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
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
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
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
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
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 la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID- ScS) repose sur les données d'une étude clinique de phase III de supériorité versus placebo (SENSCIS), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.

### ► Efficacité

Un total de 586 patients a été randomisé (288 patients dans chaque groupe). 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 la population en ITT, le taux annuel ajusté de déclin de la CVF sur 52 semaines (critère de jugement principal) a été statistiquement plus faible dans le groupe nintédanib (-52,4 mL/an, IC 95 % [-79,6 ; -25,2]) que dans le groupe placebo (-93,3 mL/an, IC 95 % [-120,0 ; -66,7]), soit une différence ajustée en faveur du nintédanib de 40,95 mL/an (IC 95 % [2,88 ; 79,01],  $p=0,035$ ).

Compte-tenu de la significativité des résultats sur le critère de jugement principal, l'analyse a été poursuivie sur les critères secondaires de jugement hiérarchisés.

La variation du score mRSS à 52 semaines, quantifiant l'atteinte cutanée et variant de 0 à 51, a été de - 1,96 (IC 95 % [-2,48 ; -1,45] dans le groupe placebo ( $n=286$ ) et -2,17 (IC 95 % [-2,69 ; -1,65]) dans le groupe nintédanib, soit une différence ajustée de -0,21 (IC 95 % [-0,94 ; 0,53],  $p$  non significatif).

Aucune différence statistiquement significative n'ayant été observée sur la variation absolue du score de mRSS à 52 semaines (1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé), l'analyse hiérarchisée a par conséquent été interrompue. L'analyse du second critère secondaire de jugement hiérarchisé (variation absolue du score total SGRQ à 52 semaines, évaluant la qualité de vie) ne peut être prise en compte.

### ► Tolérance

Les affections gastro-intestinales ont été les EI liés au traitement les plus fréquents, avec une fréquence supérieure dans le groupe nintédanib comparé au groupe placebo (82,6% versus 43,4%). Il s'agit en particulier de diarrhées, nausées et vomissements.

Les EIG ont été rapportés à des fréquences similaires dans les deux groupes de traitement (nintédanib : 24% et placebo : 21,5%). La classe système-organe la plus fréquemment rapportée était affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (respectivement pour le nintédanib et le placebo de 9,4% et 8,7%).

### ► 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 le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée (CVF) en mL/année sur 52 semaines. L'efficacité du nintédanib a été appréciée selon un critère intermédiaire, marqueur de la progression de la maladie. La quantité d'effet par rapport au placebo est modérée.

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'atteinte cutanée entre le nintédanib et le placebo (évaluée sur le score mRSS).

Il est à souligner l'absence de données robustes en ce qui concerne la qualité de vie (score SGRQ, critère secondaire hiérarchisé), or celle-ci est fortement impactée par la PID-ScS 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 de 24% dans le groupe nintédanib et de 21,5% 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), 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'extension d'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 « de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie 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 SENSICIS.

Par ailleurs, d'autres études sont en cours. (Tableau 9)

**Tableau 9. Etudes en cours**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif</b>		
<b>INBUILD ON 1199.248</b>	Une étude d'extension, prospective internationale 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 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 INBUILD	Décembre 2022
<b>Nintédanib pour le traitement de la fibrose pulmonaire induite par le coronavirus SARS-CoV-2</b>		
<b>NINTECOR</b> (Boehringer Ingelheim n'est pas promoteur de cette étude)	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
<b>InPedILD 1199.337</b>	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

La prise en charge thérapeutique de la ScS 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 pulpaire, les calcinose 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 PID.

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  $\geq 200\text{mL}$  et/ou 15% de la DLCO) ou une PID sévère d'emblée

Le 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 3<sup>e</sup> 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 immunosuppresseur 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 d'OFEV (nintédanib) dans la stratégie thérapeutique :**

OFEV peut être utilisé seul ou en association aux traitements immunomodulateurs et/ou corticoïdes oraux chez les patients dont le 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  $\geq 30\%$ .

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.

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

► Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) 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.

La PID est l'une des complications les plus sévères de la sclérodermie systémique (PID-ScS). Les manifestations cliniques liées à la PID-ScS, d'abord peu présentes voire inexistantes, évoluent le plus souvent vers une pathologie pulmonaire grave conduisant irréversiblement à l'insuffisance respiratoire et au décès du patient.

► 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-ScS. Néanmoins, le PNDS recommande hors AMM, selon la ligne de traitement, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide IV ou le rituximab. Dans certaines situations bien précises, un traitement par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou la transplantation peut être envisagée.

► Cette spécialité peut être utilisée, seule ou en association aux traitements immunomodulateurs et/ou corticoïdes, chez les patients présentant un diagnostic clinique et radiologique confirmé de PID-ScS (cf. 9 Place dans la stratégie thérapeutique).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- du caractère chronique, rare, et grave des pneumopathies interstitielles diffuses associées à la sclérodermie systémique,
- 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-ScS,
- 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 de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID ScS).**

**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 de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

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 modérée sur un critère de jugement principal intermédiaire mais cliniquement pertinent (différence entre les 2 groupes de 40,95 ml/an sur le taux de déclin annuel de la capacité vitale forcée) ;
- 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 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 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.

## **010.3** Population cible

La population cible d'OFEV (nintédanib) dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes ayant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS).

On note que le calcul de la population de patients ayant une PID-ScS de phénotype progressif est :

- inclus dans le calcul de la population cible faisant l'objet de cet avis ;
- n'est pas inclus dans le calcul de la population cible faisant l'objet de l'avis séparé concernant les PID-FP.

Deux études épidémiologiques françaises<sup>6,7</sup> ont estimé la prévalence de la sclérodermie 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<sup>8,9,10</sup>, 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 sclérodermie systémique (PID-ScS) hospitalisés en France à 2 264 en 2016.

La population cible d'OFEV (nintédanib) dans cette indication est donc estimée de **2 264 à 4 363** patients.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Le Guern V. et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004. 43;19:1129-37.

<sup>8</sup> Bergamasco A. et al. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.*2019.11:257-273.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.



## 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 de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique ».

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.

### ► Demande de données

Compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique à attendre du nintédanib dans le traitement des patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique, 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

<b>Calendrier d'évaluation</b>	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.
<b>Parties prenantes</b>	Association des Sclérodermiques de France
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<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)
<b>Demandeur</b>	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale : 16 janvier 2015 (procédure centralisée) Extension d'indication : 13 juillet 2020
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée à certains spécialistes (spécialistes en pneumologies, médecine internes, et rhumatologies) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
<b>Code ATC</b>	L01XE31