

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nintédanib

**OFEV 25 mg, 100 mg et
150 mg,**

capsule molle

Inscription (25 mg) et modifications des
conditions d'inscription (100 mg et 150 mg)

Adopté par la Commission de la transparence le 14 janvier 2026

- Pneumopathie interstitielle diffuse
- Enfants et adolescents (6 ans à 17 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans pour le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives. »

et « chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS). »

Place dans la stratégie thérapeutique	OFEV (nintédanib) peut être utilisé en première intention chez les enfants et adolescents atteints de PID fibrosantes, progressives et cliniquement significatives et de PID-ScS, en plus de la prise en charge habituelle (cf. section 2.2).
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – des données pharmacocinétiques montrant des valeurs d'exposition ($ASC_{T,ss}$) comparables avec le schéma posologique chez les enfants et adolescents à celles de l'adulte avec la posologie de 150 mg deux fois par jour avec des moyennes géométriques d'aire sous la courbe en fonction du temps à l'état d'équilibre ($ASC_{T,ss}$) de 175 ng/mL·h et de 170 ng/mL·h, respectivement pour les enfants et les adolescents et 181 ng/mL·h pour l'adulte. Ces données étaient issues d'une étude de phase III (InPedILD), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, suivi d'un traitement en ouvert par nintédanib, chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de PID, fibrosante et

- cliniquement significative et dont l'objectif principal était d'évaluer la dose d'exposition et la sécurité du nintédanib par rapport au placebo ;
- de l'extrapolation des données de l'adulte à l'enfant associée à un profil de tolérance comparable. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez les adultes atteints de PID fibrosante progressive dans l'étude INBUILD. Les résultats ont montré que le nintédanib a ralenti la baisse de la fonction pulmonaire avec un taux annuel moyen ajusté de déclin de la capacité vitale forcée (CVF) sur 52 semaines de -80,8 mL/an versus -187,8 mL/an dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de 107,0 ml/an (IC95 % [65,4 ; 148,5] ; $p < 0,001$). Par ailleurs, l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez les adultes atteints de PID-ScS dans l'étude SENSICIS. Les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur du nintédanib par rapport au placebo : différence moyenne ajustée entre les 2 groupes de 40,95 mL/an de la CVF, soit une réduction moyenne d'environ 43,8% du déclin annuel de la CVF sous nintédanib par rapport au placebo ;
- d'un profil de tolérance chez l'enfant marqué principalement par une toxicité digestive ;
- du besoin médical non couvert dans cette maladie rare en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM ;

mais aussi des limites suivantes :

- de l'absence de données robustes sur un critère clinique pertinent et de qualité de vie dans une population pédiatrique dans laquelle l'impact de la PID est particulièrement important ;
- de la forte hétérogénéité des valeurs d'ASC_{T,ss} et de l'absence d'évaluation de l'écart type ;
- de l'absence d'une définition *a priori* de la valeur de référence d'ASC_{T,ss} chez l'adulte dans le protocole ;
- d'une extrapolation limitée des données cliniques de l'adulte à l'enfant liée à l'hétérogénéité clinique de la PID entre les adultes et les enfants ;
- les données concernant les enfants atteints de PID-ScS dans cette étude sont limitées, seuls 7 patients avec un phénotype fibrosant et cliniquement progressif associé à la sclérodermie étaient inclus dans l'étude ;
- des incertitudes sur les risques liés à la croissance et le développement dentaire ;

la Commission considère qu'OFEV (nintédanib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de dernier recours pour le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus atteints de :

- **pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives ;**
- **pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS).**

Population cible	La population cible est estimée à 45 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission souhaite que les spécialités OFEV (nintédanib) aient le statut de médicament d'exception dans les indications suivantes : « chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans pour le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives. » et « chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS). »

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude InPedILD	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Données issues de l'étude InPedILD	13
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	14
3.3.3 Données issues du PBRER	14
3.3.4 Données issues du RCP	14
3.4 Synthèse des données d'utilisation	14
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription (dosage 25 mg) Extension d'indication (dosages 100 mg et 150 mg)
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre des indications concernées par la demande : « OFEV est indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans pour le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives. » « OFEV est indiqué chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Nintedanib (L01EX09) OFEV 25 mg, capsule molle – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 120 capsule(s) (CIP : 34009 303 089 3 6) – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 180 capsule(s) (CIP : 34009 303 089 4 3) OFEV 100 mg, capsule molle – 60 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 300 060 2 3) OFEV 150 mg, capsule molle – 60 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 300 060 4 7)
Liste concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Boehringer Ingelheim
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/01/2015 Date des rectificatifs et teneur : 12/02/2025 : extension d'indication pédiatrique (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans) dans : – le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives – et la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS). OFEV a fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP).
Conditions et statuts	– Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) – Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, médecine interne, rhumatologie ou pédiatrie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose d'OFEV recommandée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans est fondée sur le poids du patient et doit être administrée deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

	Fourchette de poids	Dose d'OFEV
	Entre 13,5** et 22,9 kg	50 mg (deux capsules de 25 mg) deux fois par jour
	Entre 23 et 33,4 kg	75 mg (trois capsules de 25 mg) deux fois par jour
	Entre 33,5 et 57,4 kg	100 mg (une capsule de 100 mg ou quatre capsules de 25 mg) deux fois par jour
	57,5 kg et plus	150 mg (une capsule de 150 mg ou six capsules de 25 mg) deux fois par jour
	Pour plus de précisions, se référer au RCP.	
Classe pharmacothérapeutique	Inhibiteur tyrosine kinase (inhibiteur des récepteurs PDGF α et β , FGF1-3 VEGF 1-3).	
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la demande de prise en charge est en cours d'évaluation dans les pays suivants : Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie. Il n'existe pas d'AMM pour la population pédiatrique aux Etats-Unis (les indications sont similaires chez l'adulte).	
Autres indications de l'AMM	OFEV (nintédanib) est également indiqué chez les adultes pour : <ul style="list-style-type: none"> – le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ; – le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif ; – le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID ScS). 	
Rappel des évaluations précédentes	La Commission de transparence a déjà évalué OFEV (nintédanib) dans les mêmes indications chez l'adulte « pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID ScS) » et a octroyé un SMR modéré et une ASMR mineure dans la stratégie thérapeutique dans chacune des deux indications (Avis du 16/12/2020 ¹).	
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 17 décembre 2025. • Date d'adoption : 14 janvier 2026. – Expertise externe : Oui 	

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les pneumopathies interstitielles diffuses chroniques (PID) de l'enfant constituent un ensemble hétérogène de maladies pulmonaires rares, caractérisées par leur diffusion étendue et leur association à une morbidité et une mortalité élevée. Elles sont la conséquence de lésions du parenchyme pulmonaire

¹ Avis de la Commission de transparence du 16/12/2020 sur OFEV dans les PID et PID ScS chez l'adulte : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18840_OFEV_PID_FP_PIC_INS_AvisDef_CT18840_EPI702.pdf
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225416/fr/ofev-pid-scs-chez-l-adulte-nintedanib

induites par divers processus inflammatoires et fibrotiques. Ces atteintes se propagent aussi aux voies respiratoires périphériques, structures vasculaires, ainsi qu'aux revêtements épithéliaux et endothéliaux.

Les différences entre les PID sont liées aux mécanismes physiopathologiques, à la variabilité du type d'atteinte inflammatoire pulmonaire, à l'âge d'apparition, aux atteintes extra-pulmonaires associées, à leur rapidité d'évolution. La classification des PID est en constante évolution, la plus récente a été élaborée à partir des données du registre chILD-EU et publiée en 2022. Elle propose une approche étiologique des maladies pulmonaires diffuses, applicable à l'ensemble des tranches d'âge².

Cette classification s'applique aux PID de l'adulte et de l'enfant et distingue quatre catégories principales :

1. les troubles pulmonaires uniquement, parenchymateux natifs (par exemple, dysplasie alvéolaire capillaire, troubles du métabolisme des surfactants) ;
2. les troubles liés à des maladies systémiques (par exemple, troubles liés au tissu conjonctif, troubles auto-inflammatoires) ;
3. les troubles liés à une exposition (par exemple, pneumopathie d'hypersensibilité) ;
4. les troubles vasculaires (par exemple, vascularite, lymphangiomatose).

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare, chronique, hétérogène, d'évolution lente, invalidante, souvent mortelle et dont la PID constitue l'une des complications. La ScS est très rare chez l'enfant. L'âge médian au premier signe est de 8,1 ans (extrêmes : 0,4 à 15,6 ans) et des antécédents de pathologie auto-immune familiale sont retrouvés dans 10% des cas. L'évocation de ce diagnostic nécessite un avis spécialisé dans le réseau des centres de référence et centres de compétences des maladies rares. Les critères diagnostiques de ScS sont les mêmes que les critères chez l'adulte³.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'installation de la PID chez l'enfant est le plus souvent insidieuse sur plusieurs semaines voire plusieurs mois de symptômes respiratoires non spécifiques (comme pour les nourrissons, dyspnée). Le diagnostic peut également être évoqué à l'occasion d'une décompensation respiratoire aiguë lors d'une infection respiratoire ou au stade d'insuffisance respiratoire chronique avec hippocratisme digital, cyanose, tirage et mauvaise prise pondérale.

Les pneumopathies interstitielles diffuses se définissent par la présence d'au moins trois des quatre critères suivants :

- symptômes respiratoires (toux, respiration rapide et/ou difficile, intolérance à l'effort) ;
- signes respiratoires (tachypnée au repos, bruits adventices, rétractions, doigts en baguette de tambour, retard de croissance, insuffisance respiratoire) ;
- hypoxémie ;
- anomalies diffuses à la radiographie thoracique ou à la tomodensitométrie haute résolution (HRCT)⁴.

Les principales complications de la PID chez l'enfant sont : l'hypertension artérielle pulmonaire, l'hypertrophie du ventricule droit voire insuffisance cardiaque droite, une polyglobulie, une altération de la croissance.

² Griese, M. Etiologic Classification of Diffuse Parenchymal (Interstitial) Lung Diseases. J. Clin. Med. 2022.11 :1747. <https://doi.org/10.3390/jcm11061747>

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodémie Systémique (révision mai 2022)

⁴ Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 376–394.

Épidémiologie

Les données épidémiologiques de la PID chez l'enfant sont basées sur l'étude de cohorte RespiRare⁵ qui est une étude observationnelle, nationale, rétrospective sur la période 2000 à février 2022 et prospective des nouveaux cas entre février 2022 et février 2023.

Au total, la PID chez les enfants a été rapportée chez 790 patients dans 42 centres en France. La prévalence estimée pour 2022 était de 44/million d'enfants (IC à 95 % : 40,76 à 47,46) et l'incidence calculée était de 4,4/million d'enfants (IC à 95 % : 3,44 à 5,56). L'âge médian au moment du diagnostic était de 3 mois, avec 16,9 % de formes familiales. Le taux de survie à 5 ans était de 57,3 % pour les patients diagnostiqués avant l'âge de 2 ans et de 86 % pour les patients diagnostiqués entre 2 et 18 ans.

Les diagnostics les plus fréquents étaient les troubles héréditaires du métabolisme des surfactants dus à des mutations des gènes liés aux surfactants (n = 99, 12,5 %), l'hyperplasie neuroendocrine infantile (n = 66, 8,4 %), l'hémorragie alvéolaire et hémosidérose pulmonaire (n = 49, 6,2 %). La cause de la PID est restée inconnue chez près d'un tiers des patients (238 sur 790, soit 30,1 %).

Parmi les 228/790 patients (28,9 %) diagnostiqués entre 2 et 18 ans, les diagnostics étiologiques les plus fréquents étaient l'hémorragie alvéolaire et l'hémosidérose pulmonaire (n = 28, 12,2 %), l'ILD associée à des maladies du tissu conjonctif (n = 26, 11,4 %), la pneumopathie d'hypersensibilité (n = 20, 8,8 %), la sarcoïdose (n = 20, 8,8 %) et la vascularite (n = 16, 7 %).

Contrairement à l'adulte, les fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI) sont rares chez l'enfant et représentent seulement 2% des cas des enfants de 2 à 18 ans dans la cohorte RespiRare⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2017⁶ concernant les pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant, les objectifs de prise en charge de la maladie sont :

- Améliorer la qualité de vie
- Améliorer la fonction respiratoire et/ou la tolérance à l'effort ou les stabiliser
- Maintenir une PaO₂ et/ou une SpO₂ satisfaisante
- Prévenir et traiter les exacerbations et décompensations
- Prévenir et traiter l'apparition d'une HTAP, d'une insuffisance cardiaque
- Maintenir un état nutritionnel optimal et prévenir ou traiter les troubles de l'oralité
- Assurer l'éducation du patient et/ou de ses parents
- Assurer la prise en charge psychologique et sociale des patients et de leur famille

La corticothérapie est le traitement principal des PID chez l'enfant. Elle peut être administrée sous forme de bolus intraveineux (IV) ou orale. Les mesures associées sont généralement un traitement prophylactique par triméthoprime/sulfaméthoxazole, des suppléments calcique, vitaminique D et éventuellement potassique, une surveillance de l'ostéodensitométrie et un suivi ophtalmologique.

En seconde intention des traitements hors AMM sont principalement utilisés, en particulier l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, en plus des immunosuppresseurs qui sont prescrits en cas de cortico-résistance ou à titre d'épargne cortisonique.

⁵ Fletcher C, Hadchouel A, Thumerelle C, et al. Epidemiology of childhood interstitial lung disease in France: the RespiRare cohort. *Thorax*. 2024;79(9):842-852. Published 2024 Aug 19. doi:10.1136/thorax-2023-221325.

⁶ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant, octobre 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/pneumopathies_interstitielles_diffuses_de_lenfant_-_pn_ds.pdf

D'autres traitements spécifiques sont aussi employés en fonction de l'étiologie de la PID : les lavages broncho-alvéolaires sont utilisés en cas de protéinose alvéolaire et parfois en cas de maladie de surcharge avec insuffisance respiratoire. Une enzymothérapie substitutive peut être proposée pour certaines maladies métaboliques avec atteinte respiratoire.

Une hypoxémie à l'effort est recherchée par des épreuves d'effort réalisées tous les ans à tous les 2 ans lorsque l'âge de l'enfant le permet (test de marche de 6 minutes, test en navette, mesure de la VO₂max).

La prise en charge nutritionnelle doit être assurée par une équipe spécialisée et inclure :

- un apport calorique suffisant et équilibré, un apport calcique, vitaminique (vitamine D), potassique en cas de corticothérapie ;
- des modalités de prise alimentaire optimisées : alimentation orale, entérale par sonde nasogastrique si la nutrition entérale est envisagée pour une courte durée ou entérale par gastrotomie ;
- un suivi diététique régulier par un(e) professionnel(le).

Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les recommandations actuelles (PNDS⁶) ne précisent pas de prise en charge spécifique pour les PID au stade de fibrose pour la population pédiatrique. D'un point de vue physiopathologique et pharmacologique, aucun des traitements recommandés dans la PID n'agit sur le mécanisme de la fibrogénèse au stade de la PID fibrosante. Aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité pour ralentir la progression de la maladie fibrosante des PID chez les enfants et les adolescents.

OFEV (nintédanib) est le seul traitement anti-fibrosant disposant actuellement d'une AMM dans cette indication pour la population pédiatrique (de 6 à 17 ans).

Par ailleurs, conformément aux recommandations du PNDS⁶, la prise en charge des PID-ScS chez les enfants et adolescents ne diffère pas de celle des autres PID et s'appuie sur l'utilisation de corticoïdes en première intention.

→ Traitements non-médicamenteux

D'autres traitements spécifiques peuvent être nécessaires en fonction de l'étiologie de la PID : les lavages broncho-alvéolaires, l'enzymothérapie, la ventilation non invasive et l'oxygénothérapie.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement non couvert dans les PID fibrosantes et cliniquement significatives et dans les PID-ScS dans cette population pédiatrique. La prise en charge des PID chez l'enfant et adolescent est réalisée par des médicaments utilisés hors AMM. Aucun de ces traitements n'a fait preuve de son efficacité au stade de fibrose dans les PID dans cette population pédiatrique.

Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments ayant prouvé leur efficacité et leur tolérance dans le traitement de PID fibrosante et cliniquement significative et dans les PID-ScS dans cette population pédiatrique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Chez l'enfant :

Dans la population pédiatrique les données reposent sur une étude de phase III InPedILD (NCT04093024), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, suivi d'un traitement en ouvert par nintédanib, chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de pneumopathie interstitielle diffuse, fibrosante et cliniquement significative.

Par ailleurs, une étude de biodisponibilité chez le volontaire sain adulte a été réalisée afin de valider le dosage de 25 mg (étude 1199-0463). D'après le rapport européen d'évaluation publique (EPAR) d'OFEV(nintédanib), les résultats ont démontré une biodisponibilité similaire des deux dosages de gélules à 100 mg et 25 mg, fondées sur les moyennes de l'AUC et de la Cmax qui se situaient dans les limites de bioéquivalence de 80 % à 125 %. On note que le dosage à 25 mg n'a pas été utilisé dans l'étude InPedILD.

Pour rappel, chez l'adulte :

Chez la population adulte l'évaluation d'OFEV (nintédanib) reposait sur :

- Deux études de phase III randomisées en double aveugle versus placebo (études INPULSIS 1 et INPULSIS 2) chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). A 52 semaines, ces études ont montré la supériorité du nintédanib par rapport au placebo, en termes de déclin de la CVF (critère de jugement principal) avec une différence moyenne de 125 mL (IC 95 % [78 ;173]) entre les groupes en faveur du nintédanib dans l'étude INPULSIS 1 ($p < 0,0001$) et une différence moyenne de 94 mL (IC 95 % [45 ;143]) en faveur du nintédanib dans l'étude INPULSIS 2 ($p = 0,0002$) ;
- Une étude (INBUILD) de phase III évaluant son efficacité et sa tolérance chez des adultes atteints de PID-FP, hors FPI. Au sein de la population globale de l'étude, le nintédanib a ralenti la baisse de la fonction pulmonaire avec un taux annuel moyen ajusté de déclin de la CVF sur 52 semaines de -80,8 mL/an versus -187,8 mL/an avec le placebo, soit une différence moyenne de 107,0 mL/an (IC95 % [65,4 ; 148,5] ; $p < 0,001$) ;
- Une étude (SENSCIS) de phase III randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant son efficacité et sa tolérance chez des adultes atteints de PID-ScS. Les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur du nintédanib par rapport au placebo : différence moyenne ajustée entre les 2 groupes de 40,95 mL/an, soit une réduction moyenne d'environ 43,8% du déclin annuel de la CVF sous nintédanib par rapport au placebo.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude InPedILD

Objectif et schéma de l'étude

InPedILD (NCT04093024) est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, évaluant la tolérance et la pharmacocinétique du nintédanib par rapport au placebo, suivi d'un traitement en ouvert avec le nintédanib, chez 39 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de pneumopathie interstitielle diffuse, fibrosante et cliniquement significative. Le premier patient a été inclus le 27 février 2020 et le dernier le 24 mai 2022.

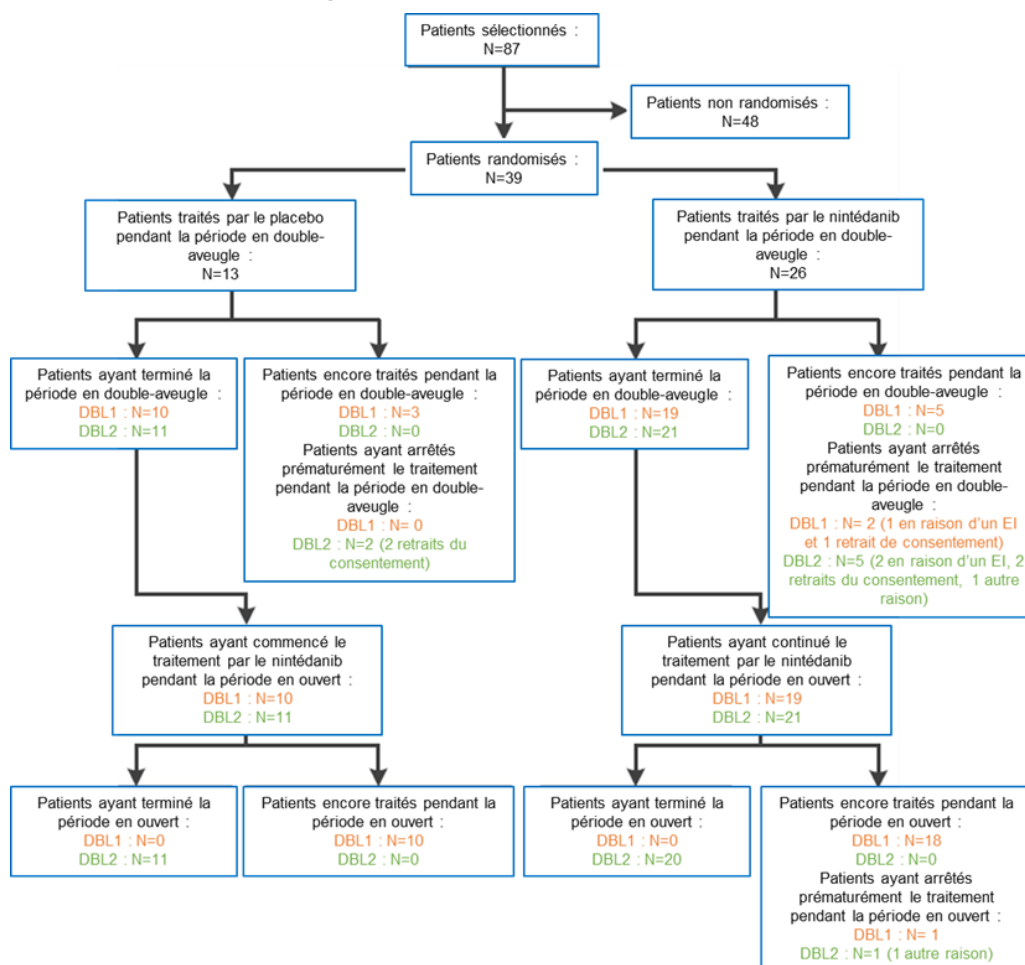
Cette étude fait partie du plan d'investigation pédiatrique (PIP) convenu avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le nintédanib dans le traitement des maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chez les patients pédiatriques.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir du nintédanib ou un placebo, en plus des soins standards sur une période de 24 semaines (partie A) suivie, à l'issue de la visite 6, d'une période variable (partie B) pendant laquelle tous les patients ont reçu du nintédanib en ouvert.

La randomisation a été stratifiée par tranche d'âge (6-12 ans et 12-18 ans).

La durée de la partie B était variable d'un patient à l'autre en fonction du moment où le patient est entré dans la période de traitement à l'étude. Après confirmation de données pharmacocinétiques suffisantes collectées, une visite de fin de traitement a été programmée pour tous les patients, avant d'entrer dans une période de suivi de 4 semaines ou dans une extension en ouvert où tous les patients recevaient du nintédanib (InPedILD-ON).

Figure 1 : Etude InPedILD – Disposition globale des patients de l'étude InPedILD



Traitements reçus

Un total de 39 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

- groupe expérimental : nintédanib administré deux fois par jour par voie orale (posologie dépendante du poids du patient variant de 50 à 150 mg).
- groupe contrôle : placebo administré deux fois par jour par voie orale.

Tableau 1 : Doses administrées par voie orale selon le poids du patient

Cohorte de poids (kg)	Dose (mg) 2 fois par jour	Dosage (mg)	Dose réduite (mg) 2 fois par jour	Dosage dose réduite (mg)
13,5 - <23	50	25 (2 gélules)	25	25 (1 gélule)
23 - <33,5	75	25 (3 gélules)	50	25 (2 gélules)
33,5 - <57,5	100	100 (1 gélule) ou 25 (4 gélules)	75	25 (3 gélules)
≥57,5	150	150 (1 gélule) ou 25 (6 gélules)	100	100 (1 gélule) ou 25 (4 gélules)

Population de l'étude

Les principales caractéristiques de la population de l'étude InPedILD sont représentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Etude InPedILD – Principales caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion (Population TS)

	nintédanib (N = 26)	Placebo (N = 13)	Total (N = 39)
Délai depuis le diagnostic de la PID (années)			
Moyenne (écart-type)	5,0 (4,5)	7,1 (5,2)	5,7 (4,8)
Diagnostic sous-jacent à la PID (n, %)			
Déficit en protéine du surfactant	7 (26,9)	5 (38,5)	12 (30,8)
Sclérodémie systémique	4 (15,4)	3 (23,1)	7 (17,9)
Pneumopathie toxique / radiologique / médicamenteuse	3 (11,5)	1 (7,7)	4 (10,3)
Pneumopathie d'hypersensibilité chronique	2 (7,7)	0	2 (5,1)
Fibrose consécutive à une greffe de cellules souches hématopoïétiques	1 (3,8)	0	1 (2,6)
Polyarthrite rhumatoïde juvénile	1 (3,8)	0	1 (2,6)
Arthrite juvénile idiopathique	0	1 (7,7)	1 (2,6)
Dermatomyosite	1 (3,8)	0	1 (2,6)
Autre ¹	7 (26,9)	3 (23,1)	10 (25,6)
CVF (mL)			
Moyenne (écart-type)	1 632,8 (913,5)	1 931,6 (991,4)	1 732,4 (937,9)
CVF prédite (%)			
Moyenne (écart-type)	57,7 (21,8)	62,9 (22,6)	59,4 (21,9)
Score de sévérité de Fan ≥ 3 (n, %)			
Oui	17 (65,4)	6 (46,2)	23 (59,0)

CVF : capacité vitale forcée, DLCO : capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone.

1. une pneumopathie interstitielle desquamative, une grippe H1N1, un diagnostic non élucidé (pneumopathie diffuse chronique), un syndrome COPA (Coatomer Protein Subunit alpha), une mutation du gène COPA, une pathologie du tissu conjonctif indifférenciée,

une bronchiolite oblitérante post infectieuse, une PID non spécifiée, d'origine idiopathique, une vasculopathie précoce associée à STING ; 2 ; Un patient peut avoir été compté dans ≥1 catégorie.

Des différences ont été observées entre les deux groupes sur la moyenne de la CVF (1 632,8 ml dans le groupe nintédanib versus 1 931,6 ml dans le groupe placebo), et sur le pourcentage de patients avec un score de sévérité de Fan⁷ ≥ 3 (65,4% dans le groupe nintédanib versus 46,2% dans le groupe placebo) ce qui suggèrent que les patients du groupe nintédanib étaient globalement à un stade de sévérité plus important que dans le groupe placebo.

Critères de jugement

Les deux co-critères de jugement principaux de l'étude InPedILD étaient :

- aire sous la courbe de la concentration plasmatique du nintédanib en fonction du temps à l'état d'équilibre (ASC_{T,ss}), évaluée à la semaine 2 du traitement par nintédanib (c'est-à-dire à la semaine 2 pour les patients randomisés pour recevoir le nintédanib et à la semaine 26 pour les patients ayant reçu un placebo pendant 24 semaines suivi de l'administration de nintédanib en partie B) ;
- proportion de patients ayant des événements indésirables apparus sous traitement, à la semaine 24.

L'analyse a été réalisée sur la population de patients randomisés recevant au moins une dose du médicament à l'étude et ayant fourni au moins un paramètre pharmacocinétique valide non exclu en raison de déviations protocolaires ou de données pharmacocinétiques non évaluables.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les moyennes géométriques de l'ASC_{T,ss} après des administrations orales multiples de nintédanib à 50 mg, 75 mg, 100 mg et 150 mg deux fois par jour étaient comparables entre la semaine 2 et la semaine 26.

Les moyennes géométriques d'ASC_{T,ss} observées étaient de 175 ng/mL·h et de 170 ng/mL·h, respectivement pour les enfants (6 à <12 ans) et les adolescents (12 à <18 ans) (cf. Tableau 3).

Ces résultats sont comparables à ceux observés chez les adultes avec une ASC_{T,ss} de 181 ng/mL·h. La valeur de référence de l'AUCT_{0-24h,ss} chez l'adulte était un paramètre simulé par un modèle fondé sur un méta-modèle développé à partir des données des études réalisées chez l'adulte en utilisant un patient de référence de 70 kg recevant 150 mg du nintédanib deux fois par jour.

Tableau 3 : Etude InPedILD – Comparaison des moyennes géométriques de l'ASC_{T,ss} et de la C_{max,eq} après plusieurs administrations de nintédanib par groupe d'âge à la DBL1* (analyse principale, population PKS)

Paramètres PK	6 - <12 ans			12 - <18 ans		
	Nombre	Moyenne géométrique	gCV	Nombre	Moyenne géométrique	gCV
ASC _{T,ss} (ng/mL·h)	10	175	85,1	19	170	83,8
C _{max,eq} (ng/mL)	10	28,7	85,1	21	35,0	97,7

C_{max,eq} : concentration maximale mesurée dans le plasma à l'état d'équilibre

Pharmacokinetic Parameter Analysis set (PKS) : patients du TS ayant fourni au moins un paramètre pharmacocinétique valide, non exclu en raison de déviations protocolaires pertinentes ou de données pharmacocinétiques non évaluables.

*Un premier gel des données (DBL1) était prévu dès que 30 patients dont au minimum 20 patients entre 12 et 17 ans (et si possible au moins 10 enfants âgés de 6 à 11 ans) avaient terminé leurs prélèvements pour les analyses de pharmacocinétique (PK) à 26 semaines.

⁷ Le score de sévérité de Fan est un score fondé sur les symptômes, les niveaux croissants d'hypoxémie et l'hypertension pulmonaire, classant la gravité de la maladie chez les enfants atteints de PID (classé de 1 [faible gravité] à 5 [gravité élevée]).

En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats sur des critères de jugement secondaires de l'analyse principale ne sont pas présentés car de nature exploratoire.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude InPedILD dans des analyses exploratoires à l'aide du score PedsQL rapporté par les patients ainsi que par les parents par rapport à l'inclusion. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude InPedILD

Proportion de patients ayant des effets indésirables apparus pendant la période en double aveugle à la DBL1

Tableau 4 : Etude InPedILD – Proportions d'effets indésirables rapportés pendant la période en double aveugle à la DBL1 (analyse principale, population TS)

N (%)	nintédanib (N = 26)	Placebo (N = 13)
Effets indésirables	22 (84,6)	10 (76,9)
Effets indésirables sévères	2 (7,7)	0
Effets indésirables considérés comme reliés au traitement selon l'investigateur	12 (46,2)	5 (38,5)
Effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement	1 (3,8)	0
Effets indésirables d'intérêt particulier	1 (3,8)	2 (15,4)
Effets indésirables graves	2 (7,7)	0

TS (treated set) comprend tous les patients randomisés dans un groupe de traitement et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Événements indésirables liés au traitement

Les événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 16 (61,5%) patients du groupe nintédanib/nintédanib et 6 (46,2%) patients du groupe placebo/nintédanib. Il s'agissait majoritairement de troubles gastro-intestinaux (53,8% versus 46,2%).

Les EI considérés comme liés au médicament et rapportés chez >3 patients quel que soit le groupe de traitement étaient :

- la diarrhée (nintédanib/nintédanib : 34,6%, placebo/nintédanib : 30,8%),
- les nausées (nintédanib/nintédanib : 15,4 %, placebo/nintédanib : 46,2 %),
- les douleurs abdominales (nintédanib/nintédanib : 19,2 %, placebo/nintédanib : 15,4 %),
- les vomissements (nintédanib/nintédanib : 15,4 %, placebo/nintédanib : 23,1 %) et
- les troubles du développement dentaire (nintédanib/nintédanib : 15,4 %, placebo/nintédanib : 0 %).

Événements indésirables ayant conduit à la réduction de dose

Pendant la période en double-aveugle, 3 (11,5%) patients du groupe nintédanib et aucun patient du groupe placebo ont eu des EI ayant conduit à une réduction de dose.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Au total, 6 patients (23,1 %) dans le groupe nintedanib/nintedanib et aucun patient dans le groupe placebo/nintedanib ont présenté un ralentissement de la croissance des racines dentaires considéré comme lié au traitement par l'investigateur et non confirmé par le comité de suivi de l'étude.

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

Le plan de gestion des risques (version 12.3 du 10 septembre 2024) a identifié les risques importants identifiés et potentiels et informations manquantes qui sont détaillés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des risques de tolérance identifiés, potentiels ou pour lesquels des données restent manquantes présentés dans le Plan de Gestion des Risques d'OFEV (PGR du 10 septembre 2024 – version 12.3)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse– Saignement– Infarctus du myocarde– Perte de poids dans la population pédiatrique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Thromboembolie veineuse– Thromboembolie artérielle excluant l'infarctus du myocarde– Perforation– Insuffisance hépatique– Effet sur le développement osseux et la croissance dans la population pédiatrique– Effet sur les troubles du développement dentaire dans la population pédiatrique
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Traitement des patients atteints de PID-ScS avec hypertension pulmonaire

3.3.3 Données issues du PBRRER

Le rapport PBRRER du 28 novembre 2024 couvre la période du 16 avril 2024 au 15 octobre 2024.

L'exposition cumulée globale des patients à l'OFEV (nintédanib) est de 493 341 patient-années pour la période de référence d'octobre 2014 à septembre 2024.

Dans ce rapport, on note l'ostéonécrose comme un signal de sécurité en cours d'investigation.

3.3.4 Données issues du RCP

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.

Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), de fréquence indéterminée (4 cas rapportés), est le seul nouvel effet indésirable dans le RCP d'OFEV (nintédanib) par rapport au dernier RCP soumis à la Commission de la Transparence.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
InPedILD-ON	Etude d'extension de l'étude InPedILD pour évaluer la tolérance à long-terme de nintedanib chez les enfants et adolescents atteints de PID fibrosante et cliniquement significative	2026

Le rapport final de l'étude InPedILD-ON est en cours de finalisation.

4. Discussion

La demande d'extension d'OFEV (nintédanib) aux enfants et aux adolescents âgés de 6 à 17 ans pour le traitement des PID fibrosantes, progressives et cliniquement significatives ainsi que pour la PID-ScS est fondée sur les données de l'étude InPedILD, qui est une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle.

Au total, les résultats de cette étude ont permis d'établir un schéma posologique fondé sur le poids chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans :

- l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du nintédanib en fonction du temps à l'état d'équilibre évaluée à la semaine 2 et à la semaine 26 (l'ASC_{T,ss}), critère de jugement principal, chez les enfants et les adolescents était comparable à celle de l'adulte, suggérant une possibilité d'extrapolation des données d'efficacité de l'adulte à l'enfant ;
- les données montrent que le profil de tolérance d'OFEV (nintédanib) était similaire à celui de l'adulte avec une toxicité digestive marquée principalement par des diarrhées et des vomissements.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de données robustes sur un critère clinique pertinent et de qualité de vie dans une population pédiatrique dans laquelle l'impact de la PID est particulièrement important ;
- une extrapolation limitée des données cliniques de l'adulte à l'enfant liée à la différence d'hétérogénéité clinique de la PID entre les adultes et les enfants ;
- une forte hétérogénéité des valeurs d'ASC_{T,ss} (les coefficients de variation étant supérieurs à 80%) avec des analyses pharmacocinétiques réalisées sur un ensemble de données provenant de temps différents (semaine 2 ou semaine 26) ;
- sur le critère de jugement principal pharmacocinétique, on ne dispose que d'une mesure de dispersion relative, le coefficient de variation (CV), qui ne peut être utilisé directement pour construire un intervalle de confiance des estimations ;
- la valeur de référence d'ASC_{T,ss} chez l'adulte n'a pas été définie *a priori* dans le protocole ;

- les données concernant les enfants atteints de PID-ScS dans cette étude sont limitées, seuls 7 patients avec un phénotype fibrosant et cliniquement progressif associé à la sclérodermie étaient inclus dans l'étude ;
- les incertitudes sur les risques spécifiques à la population pédiatrique, notamment sur la croissance et le développement dentaire n'ont pas été levées du fait la courte durée de l'étude et du faible nombre de patients ; ces risques doivent encore faire l'objet d'une surveillance particulière. Il convient également de mentionner qu'un nouveau risque (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) a été identifié chez les adultes depuis le dernier avis de la Commission d'OFEV (nintédanib) en décembre 2020.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, malgré les incertitudes sur la transposabilité des résultats cliniques de l'adulte chez l'enfant, il est attendu un impact sur la morbidité.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

OFEV (nintédanib) peut être utilisé chez les enfants et adolescents atteints de PID fibrosantes, progressives et cliniquement significatives et de PID-ScS, en ajout de la prise en charge habituelle (cf. section 2.2).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle fondée sur l'utilisation des corticoïdes dans les PID et PID-ScS chez l'enfant en l'absence de traitement spécifique de la fibrose au stade de la PID fibrosante et cliniquement progressive (cf. section 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (cf. section 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les PID fibrosantes, progressives et cliniquement significatives et les PID-ScS chez l'enfant et l'adolescent sont des maladies rares et graves qui peuvent engager le pronostic vital.
- ➔ OFEV (nintédanib) est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert par la prise en charge actuelle ;
- de la réponse partielle au besoin médical identifié compte tenu :
 - de l'impact attendu sur la morbidité,
 - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins ou de vie pour le patient,
 - de la mise à disposition d'une forme à 25 mg adaptée aux enfants ;

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 25 mg, 100 mg et 150 mg (nintédanib) est modéré dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à :

- l'inscription d'OFEV 25 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans pour le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives. » et « chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS). » aux posologies de l'AMM ;
- l'extension d'indication d'OFEV 100 mg et 150 mg (nintédanib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans pour le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives. » et chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS). » aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données pharmacocinétiques montrant des valeurs d'exposition ($ASC_{T,ss}$) comparables avec le schéma posologique chez les enfants et adolescents à celles de l'adulte avec la posologie de 150 mg deux fois par jour avec des moyennes géométriques d'aire sous la courbe en fonction du temps à l'état d'équilibre ($ASC_{T,ss}$) de 175 ng/mL·h et de 170 ng/mL·h, respectivement pour les enfants et les adolescents et 181ng/mL·h pour l'adulte. Ces données étaient issues d'une étude de phase III (InPedILD), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, suivi d'un traitement en ouvert par nintédanib, chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans

atteints de PID, fibrosante et cliniquement significative et dont l'objectif principal était d'évaluer la dose d'exposition et la sécurité du nintédanib par rapport au placebo ;

- de l'extrapolation des données de l'adulte à l'enfant associée à un profil de tolérance comparable. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez les adultes atteints de PID fibrosante progressive dans l'étude INBUILD. Les résultats ont montré que le nintédanib a ralenti la baisse de la fonction pulmonaire avec un taux annuel moyen ajusté de déclin de la capacité vitale forcée (CVF) sur 52 semaines de -80,8 mL/an versus -187,8 mL/an dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de 107,0 ml/an (IC95 % [65,4 ; 148,5] ; $p < 0,001$). Par ailleurs, l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez les adultes atteints de PID-ScS dans l'étude SENSCIS. Les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur du nintédanib par rapport au placebo : différence moyenne ajustée entre les 2 groupes de 40,95 mL/an de la CVF, soit une réduction moyenne d'environ 43,8% du déclin annuel de la CVF sous nintédanib par rapport au placebo ;
- d'un profil de tolérance chez l'enfant marqué principalement par une toxicité digestive ;
- du besoin médical non couvert dans cette maladie rare en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM ;

mais aussi des limites suivantes :

- de l'absence de données robustes sur un critère clinique pertinent et de qualité de vie dans une population pédiatrique dans laquelle l'impact de la PID est particulièrement important ;
- de la forte hétérogénéité des valeurs d'ASCT,ss et de l'absence d'évaluation de l'écart type ;
- de l'absence d'une définition a priori de la valeur de référence d'ASCT,ss chez l'adulte dans le protocole ;
- d'une extrapolation limitée des données cliniques de l'adulte à l'enfant liée à l'hétérogénéité clinique de la PID entre les adultes et les enfants ;
- les données concernant les enfants atteints de PID-ScS dans cette étude sont limitées, seuls 7 patients avec un phénotype fibrosant et cliniquement progressif associé à la sclérodermie étaient inclus dans l'étude ;
- des incertitudes sur les risques liés à la croissance et le développement dentaire ;

la Commission considère qu'OFEV (nintédanib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de dernier recours pour le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus atteints de :

- **pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives ;**
- **pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS).**

5.5 Population cible

La population cible d'OFEV (nintédanib) correspond aux enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de PID fibrosantes, progressives et cliniquement significatives et de PID-ScS.

D'après l'étude réalisée sur la cohorte RespiRare⁵, l'incidence des PID chez les patients de moins de 18 ans en France est environ de 4,4 nouveaux cas par million d'enfants et par an, et la prévalence est estimée à environ 44 cas par million d'enfants.

Aucune étude épidémiologique française permettant d'estimer la prévalence des PID chez les enfants de plus de 6 ans ou sur la part des PID fibrosantes, progressives et cliniquement significatives parmi ces patients n'a été trouvée.

Néanmoins, considérant le nombre d'enfants en France, au 1^{er} janvier 2024, à 10 millions⁸, on peut estimer à 440 le nombre d'enfants atteints de PID. Selon une étude⁹, la part des PID fibrosantes et progressives est estimée à 7%, ainsi, on peut estimer leur prévalence en France à 30 patients.

Concernant la sclérodémie systémique juvénile, sa prévalence et son incidence sont estimées respectivement à 3 cas par million d'enfants et 0,27 nouveaux cas par million d'enfants par an¹⁰. Le développement d'une PID dans la sclérodémie systémique juvénile est fréquent, avec une prévalence de 30 à 50% des cas^{11,12}.

Ainsi, l'incidence de PID-ScS juvénile chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus peut être estimée à 2 nouveaux cas par an et la prévalence à 15 patients en France.

La population cible est estimée à environ 45 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

La Commission souhaite que les spécialités OFEV (nintédanib) aient le statut de médicament d'exception dans les indications suivantes :

- « chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans pour le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes, progressives et cliniquement significatives. » et « chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID-ScS). »

⁸ INSEE, pyramide des âges au 1^{er} janvier 2024 : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7746192?sommaire=7746197>.

⁹ Nathan N, Sileo C, Thouvenin G, Berdah L, Delestrain C, Manali E, et al. Pulmonary Fibrosis in Children. J Clin Med. 26 août 2019;8(9):1312.

¹⁰ Foeldvari I, Torok KS, Antón J, Blakley M, Constantin T, Cutolo M, et al. Best clinical practice in the treatment of juvenile systemic sclerosis: expert panel guidance - the result of the International Hamburg Consensus Meeting December 2022. Expert Rev Clin Immunol. 2 avr 2024;20(4):387-404.

¹¹ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la Sclérodémie Systémique [Internet]. 2017 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds_sclerodermie_web.pdf.

¹² Foeldvari I, Torok KS, Antón J, Blakley M, Constantin T, Cutolo M, et al. Best clinical practice in the treatment of juvenile systemic sclerosis: expert panel guidance - the result of the International Hamburg Consensus Meeting December 2022. Expert Rev Clin Immunol. 2 avr 2024;20(4):387-404