

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

AAP Jascayd 9 mg, comprimé pelliculé CIS : 6 959 766 5

AAP Jascayd 18 mg, comprimé pelliculé CIS : 6 240 089 8

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

JASCAYD 9 mg, comprimé pelliculé

JASCAYD 18 mg, comprimé pelliculé

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 15 septembre 2025, complétée le 2 octobre 2025, le 8 octobre 2025, le 30 décembre 2025, le 6 février 2026 et le 9 février 2026 ;

Nom du demandeur : BOEHRINGER INGELHEIM France

Dénomination des médicaments :

JASCAYD 9 mg, comprimé pelliculé
JASCAYD 18 mg, comprimé pelliculé

DCI : Nérandomilast

Indications thérapeutiques revendiquées :

« Jascayd est indiqué chez les adultes dans le traitement des fibroses pulmonaires progressives (FPP) :

- En traitement additionnel à un antifibrosant chez les patients dont la maladie s'aggrave de façon cliniquement significative selon l'avis du clinicien, malgré un traitement antifibrosant en cours
- En monothérapie, chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance »

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments « Jascayd 9 mg, comprimé pelliculé » et « Jascayd 18 mg, comprimé pelliculé » dans l'indication thérapeutique :

« Jascayd est indiqué chez les adultes pour le traitement des fibroses pulmonaires progressives (FPP) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. »

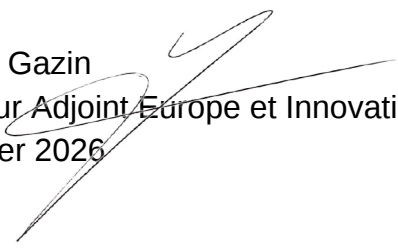
La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Directeur Europe et Innovation

Vincent Gazin

Directeur Adjoint Europe et Innovation

13 février 2026



Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Une demande d'AMM centralisée est en cours d'évaluation auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) pour le nérandomilast dans une indication visant l'ensemble de patients atteints de fibrose pulmonaire progressive, indication plus large que celle revendiquée dans le cadre la présente demande d'accès précoce (AP).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit utilisé en essai clinique. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique. Les données précliniques sont estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce.

- Au plan clinique :

Contexte des traitements de la maladie :

A ce jour, seul l'antifibrosant, nintedanib, administré par voie orale, a une AMM européenne dans le traitement spécifique de la fibrose pulmonaire progressive.

Le nérandomilast exerce un mécanisme d'action différent du nintedanib en inhibant la phosphodiesterase 4 avec une inhibition préférentielle de l'isoenzyme PDE4B, ce qui a pour effet d'augmenter les niveaux intracellulaires d'AMPc et ainsi exercer des effets anti-fibrosants et immunomodulateurs en réduisant l'expression des facteurs de croissance profibrotiques et des cytokines inflammatoires qui sont surexprimés dans la fibrose pulmonaire.

Données d'efficacité :

Au plan de l'efficacité, les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande d'accès précoce sont fondées sur les résultats de l'étude clinique de phase 3 FIBRONET-ILD. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée (1:1:1) en 3 groupes parallèles, contrôlée, comparant en double aveugle chez un total de 1176 adultes atteints de fibrose pulmonaire progressive (FPP), âgés de 18 ans et plus avec une capacité vitale forcée (CVF) $\geq 45\%$ de la capacité normale théorique et une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) $\geq 25\%$ de la capacité normale théorique à la 1ère visite, les doses de nérandomilast 18 mg, 2 fois par jour (n=391), nérandomilast 9 mg, 2 fois par jour (n=393), ou placebo, 2 fois par jour (n= 392).

La randomisation (1:1:1) pour les 3 bras de l'étude était stratifiée selon l'utilisation d'un traitement de fond antifibrosant (nintedanib) *versus* pas d'antifibrosant.

Le critère de jugement principal était la variation de la capacité vitale forcée (CVF) par rapport au placebo entre l'inclusion et la semaine 52, le déclin de la CVF étant un indicateur associé à une augmentation de la mortalité chez les patients atteints de fibrose pulmonaire.

Les traitements étaient poursuivis en double aveugle pour une durée de traitement variable jusqu'à ce que les résultats de l'analyse à 52 semaines soient disponibles. Une analyse globale, dite analyse finale, était ainsi réalisée sur l'ensemble des données collectées jusqu'à ce que tous les patients aient été transférés dans l'étude d'extension en ouvert ou aient arrêté les traitements, ce qui a augmenté la période d'observation des patients allant de 1,6 mois à 17 mois soit une durée médiane d'observation de 17,2 mois à la fin de l'étude.

Cette étude a atteint son objectif principal avec une diminution significative du déclin de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52 par rapport au placebo dans les groupes de traitements nérandomilast 18 mg 2 fois par jour et nérandomilast 9 mg 2 fois par jour, dans la population globale de l'étude (HR de la différence par rapport au placebo respectivement de 67,2 ml (IC_{95%}: 31,9 à 102,5) p=0,0002) et 81,1 ml (IC_{95%}: 46,0 à 116,3) p<0,001). L'analyse du critère de jugement secondaire principal composite défini par le délai de survenue d'un des 1er événements : exacerbation aiguë de la maladie (définie par un événement aigu, cliniquement significatif, de détérioration respiratoire caractérisé par des nouvelles anomalies alvéolaires repandues), hospitalisation pour cause respiratoire ou décès, a mis en évidence à la semaine 52 un effet en faveur du nérandomilast par rapport au placebo (respectivement HR=0,77, IC_{95%} [0,59 ; 1,01], p=0,0602 pour le bras 18 mg et HR=0,88, IC_{95%} [0,68 ; 1,14], p= 0.3398 pour le bras 9 mg). Cet effet était majoré lors de l'analyse finale avec une augmentation des événements notamment en termes de décès plus importante dans le bras placebo que dans les bras nérandomilast.

Pour étayer sa demande dans les indications revendiquées pour l'AP, le laboratoire a présenté les résultats d'analyses exploratoires dans les sous-groupes stratifiés selon l'association ou non d'antifibrosants à l'inclusion. Aucune méthode de contrôle de la multiplicité des tests n'a été réalisée pour ces analyses.

Dans le sous-groupe sans antifibrosant (n=662 soit 56,3% de la population globale), la différence par rapport au groupe placebo à la semaine 52 mettait en évidence un ralentissement significatif du déclin de la CVF dans les bras nérandomilast avec une différence moyenne absolue ajustée de 58,9 ml (IC_{95%} [12,1; 105,8]) dans le bras nérandomilast 18 mg et de 71,8ml (IC_{95%} [24,9; 118,8]) dans le bras nérandomilast 9 mg par rapport au placebo. Sur le critère de jugement secondaire principal composite (cf définition supra), l'effet était également numériquement en faveur de nérandomilast, 18mg et dans une moindre mesure, de nérandomilast 9 mg 2 fois par jour. Ce sous-groupe a inclus des patients totalement naïfs de traitements antifibrosants (44,3% de la population totale) et des patients ayant arrêté les antifibrosants au minimum 8 semaines avant l'inclusion dans l'étude (12% de la population globale) sans que les raisons motivant l'absence de traitement antifibrosant aient été collectées (intolérance, contre-indication, refus du patient, problème financier/prise en charge, ou autres). Il ne peut donc être déterminé dans ce sous-groupe les patients correspondant effectivement à la population de l'indication revendiquée à savoir ceux présentant une contre-indication ou une intolérance aux antifibrosants. Cependant, il peut être admis que l'effet du nérandomilast en monothérapie reste indépendant de l'effet du nintedanib et donc inchangé chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance correspondant à l'indication revendiquée dans le cadre de l'accès précoce.

Dans le sous-groupe des patients traités par nintedanib (n=514 soit 43,7% de la population globale), la différence par rapport au bras placebo à la semaine 52 mettait en évidence un ralentissement significatif du déclin de la CVF dans les bras nérandomilast avec une différence moyenne absolue par rapport au placebo de 78,0 ml (IC_{95%} [24,2 ; 131,8]) pour le bras nérandomilast 18 mg et de 93,1ml (IC_{95%} : [39,9 ; 146,3] pour le bras nérandomilast 9 mg. Mais il n'y avait pas d'effet sur le critère de jugement secondaire principal composite. Les données disponibles ne permettent pas de distinguer dans ce sous-groupe les patients dont la maladie s'aggravait significativement avant la première visite de ceux en état stable, d'autant que les critères d'inclusion concernaient des patients dont les traitements par antifibrosant devaient être stables (sans changement de posologie ou de traitements) depuis au moins 8 semaines, et qui n'avaient pas eu d'exacerbation de la maladie depuis au moins 3 mois, ce qui suggère une certaine stabilisation de la maladie pour être inclus. Il n'est donc pas possible de déterminer l'effet du nérandomilast chez les patients dont la maladie s'aggrave malgré un traitement antifibrosant pour répondre à l'évaluation de l'indication revendiquée dans le cadre de l'AP.

Données de sécurité

Sur la base des données disponibles, le profil de sécurité du nérandomilast apparaît à ce jour acceptable. L'effet indésirable dominant est la diarrhée plus importante avec le traitement par nérandomilast 18 mg 2 fois par jour et en cas d'association à un antifibrosant notamment le nintedanib, par effet additif plutôt que potentiateur. Les diarrhées étaient en majorité d'intensité légère à modérée et ont entraîné l'arrêt du traitement dans l'étude FIBRONET-ILD dans 2,6% des cas avec nérandomilast 18 mg et 1,3% avec nérandomilast 9 mg. La perte de poids corporel est également rapportée principalement avec nérandomilast 18 mg mais n'a entraîné l'arrêt du traitement que dans très peu de cas. On note que les effets indésirables rapportés comme ayant entraîné le décès ont été moins fréquents dans les bras nérandomilast que dans le bras placebo. A ce stade, sur l'ensemble des données de sécurité disponibles, il n'a pas été identifié de risque de vascularite ou de comportement suicidaire comme évoqué avec les autres inhibiteurs de PDE4 actuellement commercialisés. Les effets indésirables sont donc acceptables au regard de l'efficacité présumée.

Conclusion

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments « Jascayd 9 mg, comprimé pelliculé » et « Jascayd 18 mg, comprimé pelliculé » dans l'indication thérapeutique « *Jascayd est indiqué chez les adultes pour le traitement des fibroses pulmonaires progressives (FPP) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.* »

L'effet ne peut cependant pas être établi dans la population spécifique des patients dont la maladie s'aggrave malgré un traitement antifibrosant.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.