

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 et le 6 février 2026 ;

Nom du demandeur : BOEHRINGER INGELHEIM France

Dénomination du médicament :

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

DCI : Nérandomilast

Indications thérapeutiques revendiquées :

- « Jascayd est indiqué chez les adultes dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) :
- 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 :

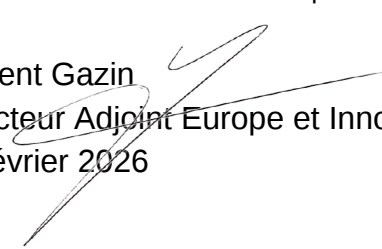
L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments « Jascayd 9 mg, comprimé pelliculé » et « Jascayd 18 mg, comprimé pelliculé » dans l'indication thérapeutique :

« Jascayd est indiqué chez les adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) 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 idiopathique, 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, seuls les deux antifibrosants, le nintedanib et la pirfenidone, administrés par voie orale, ont une AMM européenne dans le traitement spécifique de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Le nérandomilast exerce un mécanisme d'action différent des antifibrosants précités, 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-IPF. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée (1:1:1) en 3 groupes parallèles, contrôlée, comparant en double aveugle chez un total de 1177 adultes atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) âgés de 40 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=392), nérandomilast 9 mg, 2 fois par jour (n=392), ou placebo, 2 fois par jour (n= 393). La randomisation (1:1:1) pour les 3 bras de l'étude était stratifiée selon l'utilisation d'un traitement de fond antifibrosant (nintedanib ou pirfenidone) *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 1,5 mois à 17 mois, soit une durée médiane d'observation de 17 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 traitement nérandomilast 18 mg deux 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 68,8 ml (IC_{95%} : 30,3 ; 107,4), p=0,0005, et de 44,9 (IC_{95%} : [6,4 ; 83,3]) p= 0,0222).

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative pour les 2 posologies de nérandomilast par rapport au placebo à 52 semaines pour le critère de jugement secondaire principal composite défini par le délai de survenue d'un des 1^{ers} événements : exacerbation aiguë de FPI (définie par un événement aigu, cliniquement significatif, de détérioration respiratoire caractérisé par des nouvelles anomalies alvéolaires répandues), hospitalisation pour cause respiratoire ou décès. Néanmoins, on note moins de décès en tant que premier événement dans le bras nérandomilast 18 mg (n=8), et dans le bras nérandomilast 9 mg (n=13) que dans le bras placebo (n=16) dans l'analyse finale (au-delà de 52 semaines).

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 (pirfenidone ou nintedanib) à l'inclusion. A noter que ces analyses en sous-groupes étaient exploratoires et qu'aucune méthode de contrôle de la multiplicité des tests n'a été réalisée pour ces analyses.

Dans le sous-groupe sans antifibrosant (n=262 soit 22,3% de la population globale de l'étude), l'effet sur la CVF était en faveur de nérandomilast avec les doses de 18 mg et 9 mg, avec une différence moyenne absolue ajustée de 69,6 mL (IC_{95%} [-12,2 ; 151,4]) dans le bras nérandomilast 18 mg et de 78,4 mL (IC_{95%} [-3,2 ; 160,0]) dans le bras nérandomilast 9 mg par rapport au placebo. Le nombre de premiers événements du critère secondaire composite était plus faible dans le bras nérandomilast 18 mg ainsi que dans le bras nérandomilast 9 mg que dans le bras placebo notamment pour ce qui concerne les décès. Ce sous-groupe a inclus des patients totalement naïfs de traitements antifibrosants (n=172 soit 14,6% de la population totale de l'étude) et des patients ayant arrêté les antifibrosants au minimum 8 semaines avant l'inclusion dans l'étude (n=90 soit 7,6% de la population globale de l'étude) 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 pas 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 de la pirfenidone ou 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 antifibrosants (n= 915 soit 77% de la population globale de l'étude), l'effet sur le ralentissement du déclin de la dégradation de la CVF est significatif avec nérandomilast 18 mg (différence moyenne absolue ajustée de 68,8 mL (IC_{95%} [25,1 ; 112,6]) et numériquement en faveur de nérandomilast 9 mg (différence de 35,2mL (IC_{95%} [-8,4 ; 78,8] par rapport au placebo). Néanmoins, les résultats ne sont pas superposables entre la pirfenidone et le nintedanib. Avec le nintedanib, la différence par rapport au placebo était significative en faveur de nérandomilast 18 mg ainsi que de nérandomilast 9 mg. Mais avec la pirfenidone, l'effet était en faveur de nérandomilast 18 mg mais il n'y avait pas de différence avec le placebo à la dose de 9 mg 2 fois par jour. Le nombre d'événements n'apparaît pas en faveur de nérandomilast dans les 2 bras 18 mg et 9 mg par rapport au placebo en particulier dans le sous-groupe avec pirfenidone. Il convient de noter qu'il existe une interaction pharmacocinétique entre le nérandomilast et la pirfenidone, l'utilisation concomitante du nérandomilast avec la pirfenidone diminuant l'exposition systémique du nérandomilast d'environ 50% ayant peut-être un impact sur l'effet exercé. Les données disponibles ne permettent pas de distinguer dans ce sous-groupe avec antifibrosant 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 traitement) depuis au moins 8 semaines, et qui n'avaient pas eu d'exacerbation de FPI 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 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-IPF dans 6,1% des cas avec 18 mg et 1,8% avec nérandomilast 9 mg. La perte de poids corporel

est également rapportée principalement avec le 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 en monothérapie chez les adultes pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.* »

L'efficacité ne peut cependant être établie 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.