



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen d'inscription : NIFEXINE (douleurs associées à la fissure anale chronique) (lidocaïne (chlorhydrate de) monohydraté nifédipine) (CT-19998) Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à NIFEXINE pour lequel Hugues et François sont rapporteurs.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez la spécialité NIFEXINE, nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne dans le cadre de sa demande d'inscription en ville et à l'hôpital dans le traitement des douleurs associées à la fissure anale chronique après échec au traitement usuel des symptômes aigus de fissure anale. Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM nationale 24 février 2020. Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'ISP.

Cette demande repose essentiellement sur l'étude ID-18 de phase III de supériorité versus lidocaïne et hydrocortisone, randomisée, monocentrique, réalisée chez 110 patients durant six semaines. Le critère de jugement principal était le pourcentage de cicatrisation de la fissure défini lorsque l'hospitalisation ou la formation de cicatrice a été atteinte après 42 jours. Le pourcentage de cicatrisation a été de 94,5 % soit 52 patients sur 55. Dans le groupe lidocaïne, on retrouve 14,6 % des patients, soit une différence en faveur de l'intervention de 79,9 %. Le critère de jugement secondaire exploratoire, c'est la pression anale moyenne au repos avec la contraction volontaire maximale et l'évaluation de la douleur mesurée à J21.

Ce dossier ne présente pas d'évaluation de la qualité de vie. Concernant la tolérance, NIFEXINE présente très peu d'effets indésirables avec des céphalées légères ou une hyperémie légère et localisée.

Les points de discussion de ce dossier sont principalement :

- Le choix du comparateur qui n'est pas recommandé en pratique et n'a pas d'AMM. On aurait souhaité une comparaison à quelque chose qui est plus utile en pratique, le RECTOGESIC, un dérivé nifédipine.
- L'évaluation de la douleur exploratoire, alors qu'il s'agit d'un objectif essentiel dans la prise en charge.
- Aucune donnée de qualité de vie.
- La transposabilité des résultats d'une étude monocentrique.

Je laisse la parole à notre expert, le Docteur François Lacoïn, qui a coécrit un rapport avec le Docteur Hugues Bondon et qui va vous présenter leurs conclusions sur ce dossier.

M. le D^r LACOÏN.- Je voudrais excuser Hugues qui est absent aujourd'hui, on a travaillé ensemble sur le rapport. Un petit mot sur la pathologie. C'est un motif relativement fréquent pour les proctologues.

En population générale, on n'a pas idée de la prévalence et de l'incidence de la pathologie. En médecine générale, on en voit de temps en temps, mais ce n'est pas très fréquent. Le diagnostic est essentiellement clinique avec une évolution qui démarre par une fissuration, un état pré-fissuraire qui correspond à de petites déchirures avec des déchirures superficielles et des symptômes déclenchés uniquement lors du passage des selles, qui peut évoluer vers un stade de fissure aiguë qui dure en principe moins de huit semaines, avec des douleurs qui peuvent être très violentes. Cela peut être très invalidant parce que les douleurs peuvent être décrites comme des brûlures et des déchirures intolérables. À l'examen, on voit bien la perte de substance en forme de raquette avec des bords nets. L'évolution va se faire soit vers une cicatrisation dans 50 % des cas, soit vers des récives, soit vers la chronicité. On parle de forme chronique au-delà de huit semaines. C'est le délai important. Dans la pathologie, il y a toujours une hypertonie sphinctérienne qui est le facteur de pérennisation du trouble, d'où le mode d'action des produits.

La stratégie thérapeutique, pour l'instant, on a très peu de niveaux de preuve. Il n'y a pas de recommandation sur la pathologie. Il y a un consensus pour utiliser les laxatifs puis il y a toujours un phénomène de constipation, des topiques, des pommades locales cicatrisantes, des antalgiques. On utilise parfois des décontractants. Tout ceci sans niveau de preuve. Quand cela ne marche pas, en cas d'échec, on a recours à la chirurgie, soit sous forme de sphinctérotomie, soit de fissurectomie.

Sur le plan des comparateurs :

- Un médicament a eu l'AMM, le RECTOGESIC, un dérivé nitré qui agit en diminuant l'hypertonie sphinctérienne et qui a eu un SMR faible en 2014. La CT avait émis un avis en 2017 avec un SMR modéré et une ASMR V. Pour une raison que j'ignore, mais probablement parce qu'il n'y a pas eu d'accord sur le prix ou qu'il n'y a pas eu de demande, le produit n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie. On ne dispose pas du produit sur le marché. Il existe, mais il n'est pas remboursé. Cela pose un problème d'accès.
- Quant à l'autre produit parfois utilisé, mais peu en France, c'est la toxine botulinique. En France, l'accès à ce produit est difficile et n'est pas pris en charge non plus. Il y a un besoin médical qui n'est pas couvert actuellement, mais probablement, on n'a pas le bon comparateur dans les données que nous avons.

On est devant une étude monocentrique réalisée en 1999 avec 110 patients. Elle a étudié le NIFEXINE versus l'hydrocortisone/lidocaïne. La NIFEXINE, c'est une association avec la lidocaïne, donc il y avait la lidocaïne des deux côtés. C'est une étude de phase III randomisée en double aveugle monocentrique. Il semble que l'évaluation ait été faite en aveugle, ce n'est pas très précis. Le critère de jugement principal, c'est la cicatrisation à J42, ce qui en soit est un critère pertinent. Il est bien corrélé au soulagement de la douleur, même si ce n'est pas toujours très facile d'évaluer cliniquement la cicatrisation complète. Cela peut prêter à discussion. Le résultat est significatif.

Le problème de la représentativité de la population, on est dans une étude monocentrique, donc il est difficile de généraliser les conclusions de l'étude dans ce type de cas. Je ne me rappelle plus dans quel pays cela a été fait.

Une chef de projet, pour la HAS.- En Italie.

M. le D^r LACON. Il est difficile de le généraliser. Le choix du comparateur, on aurait aimé le
Commission de Transparence **Examen d'inscription : NIFEXINE** (douleurs associées à la fissure anale chronique) (lidocaïne (chlorhydrate de) monohydraté nifédipine) (CT-19998) Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM

RECTOGESIC comme comparateur. D'autre part, dans les deux groupes, on a la lidocaïne, donc on ne peut pas se prononcer sur ce qu'apporte la lidocaïne en plus au produit, au dérivé nitrite. C'est difficile.

La quantité des effets observés est correcte.

En termes de tolérance, on n'a pas eu d'effet indésirable rapporté, mais dans le descriptif de l'étude, on n'a pas de détail pour savoir si cela a été recherché de façon systématique. Sur les effets indésirables, on n'a pas beaucoup de données.

La discussion, c'est le fait que ce soit une étude monocentrique, ce qui diminue beaucoup son intérêt. Dans les critères d'inclusion, on n'a pas beaucoup de données sur l'ancienneté de la fissure, des fissures anciennes ou des fissures récidivantes passées à la chronicité. Vu les résultats, on pensait que c'étaient plutôt des fissures jeunes. On n'a pas de comparaison entre les deux groupes en ce qui concerne la douleur initiale. Est-ce que la comparabilité des deux groupes est bonne, c'est difficile à dire. Sur l'élément douloureux, il présente une efficacité, mais on ne sait pas quel était le niveau de douleur initial et on n'a pas de données comparatives entre les deux groupes sur cette douleur initiale.

Quant aux critères secondaires, sur la pression anale moyenne au repos et sur la contraction volontaire maximale du sphincter, ce sont des critères qui n'ont aucun intérêt, ce n'est pas du tout utilisé en pratique. La signification de ces critères laisse à désirer.

Pour conclure :

- Il y a une présomption d'efficacité avec un niveau de preuve très faible, mais dans un domaine où Hugues dit que dans la proctologie, les études sont difficiles à mettre en œuvre, rares et toujours de faible qualité méthodologique.
- Le besoin n'est pas couvert. Les proctologues interrogés sont demandeurs d'avoir un produit pris en charge.

Notre conclusion était de dire que la balance bénéfice-risque nous paraît favorable avec un niveau de preuve très faible. On proposait un SMR faible et une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous rappelle que l'indication, c'est le traitement des douleurs associées à la fissure anale chronique. On s'attendait à ce que la douleur soit un critère de jugement principal.

Michel

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci François. Tu n'as pas parlé de la TITANOREINE, lidocaïne. Je crois que c'est très utilisé, non ?

M. le D^r LACOIN.- Cela a été utilisé sûrement. On avait quelques éléments avec des données de revue de littérature uniquement. Il n'y a pas d'essai comparatif avec, mais il y a une revue de littérature qui montrait une efficacité sur la douleur. On a des données. D'ailleurs, il faut compléter.

Une chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire a soumis trois études, dont une seule étude qui permettait de comparer NIFEXINE. Sinon, il y avait la lidocaïne seule versus d'autres comparateurs et la nifédipine seule qui est un inhibiteur calcique. Dans les études de la nifédipine seule, il y avait des petites explorations de la douleur qui n'étaient pas très significatives. Je peux révérier, mais de tête,

Commission de Transparence

Examen d'inscription : NIFEXINE (douleurs associées à la fissure anale chronique) (lidocaïne (chlorhydrate de) monohydraté nifédipine) (CT-19998) Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM

ce n'était pas un résultat très probant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel, l'indication, c'est la crise hémorroïdaire. Ce n'est pas la fissure.

M. le D^r LACOIN.- L'indication, c'est la crise hémorroïdaire, mais je pense que c'est aussi utilisé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais ce n'est pas dans l'AMM.

M. le D^r LACOIN.- Non, ce n'est pas dans l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'avais une question sur la place de la chirurgie. Je vois que la société américaine de chirurgie colorectale a fait des guidelines pour la prise en charge des fissures anales et une des recommandations est de privilégier plutôt la chirurgie avec une recommandation de grade 1-A. Je ne connais pas le domaine, donc je veux bien avoir des éclaircissements. Ils disent que de multiples essais randomisés ont confirmé une supériorité de la sphinctérotomie latérale interne par rapport à des traitements topiques. Une des raisons avancée pour expliquer cette supériorité, c'est qu'il y a une très mauvaise compliance à l'utilisation au long cours de traitements médicaux. Comme tu n'en as pas du tout parlé, je ne sais pas si ce sont des patients qui ont été inclus dans l'étude, qui auraient pu être opérés plutôt que d'avoir des traitements, médicaux. Ce n'est pas évident si ce n'était pas la recommandation d'utiliser un traitement topique.

M. le D^r LACOIN.- Il n'y avait pas de patients opérés inclus dans l'étude. Dans les documents qui nous ont été transmis, il n'y a aucune donnée sur la chirurgie et dans les discussions que j'ai eues avec eux, Hugues l'a très peu évoqué. Cela fait partie des options. Il a dit que cela se faisait. C'est une des options quand le traitement de la phase aiguë n'est pas satisfaisant et que la douleur persiste, mais il n'y a aucune comparaison avec les traitements topiques.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'ai été étonné parce qu'ils ont l'air de dire que c'est une recommandation forte. Par définition, si ce sont des fissures chroniques, ils doivent être en échec du traitement de la phase aiguë, j'imagine.

M. le D^r LACOIN.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Une question sur la publication des événements. J'ai lu dans le dossier que c'était fait par entretien téléphonique. Est-ce que vous pouvez le confirmer ? Autrement dit, il n'y a pas d'examen cliniques de la douleur anale.

M. le D^r LACOIN.- Il n'y a pas eu de relevé systématique. C'est difficile d'interpréter ces données-là.

Une chef de projet, pour la HAS.- On a très peu d'informations. Concernant le côté chronique de la douleur, on a une seule information. Ce sont des patients qui présentaient des douleurs depuis au moins deux mois. C'est sûr qu'on est face à des patients qui ont des fissures depuis un moment.

M. le D^r LACOIN.- Les critères de définition respectent la définition de la fissure chronique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Je voulais poser la question de la justification de l'hydrocortisone dans cette

indication. Est-ce qu'il y a des études qui avaient montré quelque chose avec l'hydrocortisone pour le choisir comme comparateur ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas trouvé grand-chose.

M. le D^r NIAUDET.- C'est étonnant comme traitement de fissure anale. Dans la mesure où les deux groupes reçoivent la lidocaïne, comment interpréter un effet supplémentaire autrement que par la nifédipine ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est pour cela que le choix du comparateur de l'hydrocortisone s'est retrouvé dans les recommandations.

M. le D^r NIAUDET.- Dans l'étude qui a été faite, ils le justifient comment ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a pas eu de justification sur le choix.

M. le D^r LACOIN.- Il n'y a pas eu de justification sur le choix du produit et dans les documents, au vu de la littérature qu'ils nous ont envoyés, il n'y avait aucun essai avec l'hydrocortisone.

M. le P^r COCHAT, Président.- Un dernier commentaire du chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Pour compléter, c'est une des questions, comme l'ont dit la chef de projet et Monsieur Lacoïn. Le choix du comparateur était problématique. Un placebo ou le RECTOGESIC aurait été plus approprié. La lidocaïne, l'intérêt reste à prouver. L'hydrocortisone, idem, on n'a aucune donnée déposée par le laboratoire.

M. le D^r LACOIN.- L'aspect inflammatoire de la fissuration à l'examen clinique, on décrit toujours une réaction inflammatoire au niveau de la fissuration. C'est la seule chose qui pourrait expliquer ce choix.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Le bureau rejoint la proposition de François et Hugues, un SMR faible et une ASMR V. À vous de vous prononcer.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il faut voter un ISP ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO. 22 votants :

18 voix pour un SMR faible, 3 voix pour un SMR modéré, une voix pour un SMR insuffisant.

21 voix pour une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que tu peux remettre la dernière diapositive du vote parce que j'ai un commentaire à faire pour le SEM sur la trame de la diapositive. Est-ce que vous pourriez modifier ? Le SMR est présenté de manière croissante et l'ASMR de manière décroissante. Je trouverais logique de mettre croissant ou décroissant, comme vous voulez, mais que ce soit dans le même ordre. Merci.