

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nifédipine/lidocaïne chlorhydrate
NIFEXINE, 0,3 g/1,50 g,
 crème rectale
 Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023

- Maladie concernée : Fissure anale chronique
- Population concernée : Adultes
- Secteurs : Ville & Hôpital

Avis dans l'indication évaluée	Avis favorable au remboursement de NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) chez l'adulte dans le « traitement des douleurs associées à la fissure anale chronique après échec aux traitements usuels des symptômes aigus de fissure anale. »
Place de NIFEXINE dans la stratégie thérapeutique	<p>Les données cliniques disponibles ne permettent pas de situer NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) par rapport à RECTOGESIC (trinitrate de glycéryle), crème pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique après échec aux traitements usuels des symptômes aigus de fissure anale. Bien que la chirurgie soit plus efficace, les médicaments n'exposent pas à ses possibles complications (risque infectieux et troubles de la continence notamment).</p> <p>Au total, NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) est une nouvelle option thérapeutique.</p>
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité clinique : étude de méthodologie acceptable (essai contrôlé randomisé), mais monocentrique (55 patients par groupe) avec un choix de comparateur discutable (association acétate d'hydrocortisone 1 % et lidocaïne 1,5 %, crème non recommandée en pratique courante et hors AMM). De plus, l'intérêt de la lidocaïne n'est pas démontré dans cette indication (cf. revue Cochrane¹⁷) ;

- de la quantité d'effet sur la cicatrisation pertinente mais avec un effet sur le soulagement de la douleur mal établi et sans effet clairement établi sur la récurrence,
- de l'absence de donnée de qualité de vie ;

La Commission considère que NIFEXINE 0,3 g/1,50 g (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne), crème rectale n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les adultes pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique après échec aux traitements usuels des symptômes aigus de fissure anale.

Population cible

La population cible de NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) serait au maximum de 210 000 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical	7
2.3.1 Médicaments	7
2.3.2 Comparateurs non médicamenteux	7
2.3.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données cliniques	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude de phase III ID-18	8
3.2.2 Autres données	10
3.3 Profil de tolérance	10
3.3.1 Données issues des études cliniques	10
3.3.2 Données issues du RCP	10
3.4 Données d'utilisation	11
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	11
3.6 Programme d'études	11
4. Discussion	11
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	12
5.1 Place de NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) dans la stratégie thérapeutique	12
5.2 Service Médical Rendu	12
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	13
5.4 Population cible	13
5.5 Autres Recommandations de la Commission	14

1. Contexte

Nature de la demande	Inscription
Demandeur	LABORATOIRES LEURQUIN MEDIOLANUM SAS
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
DCI (code ATC) Présentations concernées	nifédipine/lidocaïne chlorhydrate (C05AX) NIFEXINE, 0,3 g/1,50 g, crème rectale – 1 tube aluminium de 30 g avec canule endorectale en polyéthylène basse densité (PEBD) (CIP : 34009 302 010 1 5)
AMM	Date (procédure nationale) : 24 février 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Indication de l'AMM concernée par la demande	« NIFEXINE est indiqué chez les adultes pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique après échec aux traitements usuels des symptômes aigus de fissure anale. »
Posologie	2 applications endorectale et périanale par jour pendant 3 semaines.
Classe pharmaco-thérapeutique	Inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines (nifédipine) + anesthésique local de type amide à durée d'action rapide (lidocaïne)
Mécanisme d'action	La nifédipine agit en bloquant l'ouverture des canaux calciques membranaires voltage-dépendants entraînant une relaxation du sphincter anal interne et un rétablissement du flux sanguin dans la région, favorisant la cicatrisation. La lidocaïne est un anesthésique local.
Information à l'international*	NIFEXINE ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis et dans d'autres pays de l'Union Européenne.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 18 janvier 2023. – Date d'adoption : 1er février 2023. Contributions de parties prenantes : non Expertise externe : oui

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

La fissure anale est une déchirure de l'épithélium et du derme de la partie distale du canal anal. De forme ovalaire ou en raquette, elle constitue une maladie acquise et autonome, localisée au niveau d'une commissure de la marge anale. Cette fissure peut être induite par une hypertonie du sphincter anal interne souvent corrélée à une diminution de la vascularisation de l'anoderme¹.

Il existe plusieurs types de fissures¹ :

- la fissure anale simple, avec une « coupure » superficielle, une évolution imprévisible, récidivante ;
- la fissure anale compliquée si la fissure ne cicatrise pas, avec un épaissement des bords et des éléments satellites (capuchon mariscal externe et/ou papille anale au niveau de la ligne pectinée).

Une fissure anale est empiriquement considérée comme aiguë si elle est présente depuis moins de 6 semaines avec un aspect superficiel et bien délimité. Elle est considérée comme chronique après quatre à 12 semaines² et/ou si elle a un aspect creusant.

Les causes principales de fissure anale sont la constipation ou la diarrhée, les accouchements par voie basse, ou des traumatismes.³ Les causes, moins fréquentes, sont les maladies inflammatoires de l'intestin, les tumeurs malignes, une maladie sexuellement transmissible (syphilis ou herpès). La fissure peut se compliquer d'une infection du tissu sous-cutané et former une fistule superficielle.

Épidémiologie et Population cible

La fissure anale est le deuxième motif de consultation proctologique après la maladie hémorroïdaire.⁴ La prévalence de la fissure anale est la même dans les deux sexes, mais est plus élevée chez l'adulte jeune ou d'âge moyen (36-39 ans) que chez l'enfant ou le sujet âgé¹. Chez les femmes lors de la période post partum, 15 % ont des fissures anales dont 40 % ont une localisation antérieure, 48 % postérieure et 12 % bifocale (antérieure et postérieure).⁴

Symptômes et retentissement clinique

Le symptôme principal est la douleur, la fissure anale étant la première cause de douleur anale, avec un impact sur la qualité de vie. Cette douleur est accentuée par la défécation et peut durer des semaines voire des mois. On retrouve souvent des saignements rouge vif associés.⁵

L'évolution de la fissure aiguë se fait vers la cicatrisation associée à la disparition de la symptomatologie, soit spontanément soit sous l'effet du traitement dans environ la moitié des cas mais les récurrences sont fréquentes ; dans la moitié des cas elle passe à la chronicité avec souvent une diminution progressive des symptômes avec le temps mais un risque de complications infectieuses mal chiffré. Les fissures chroniques « vieilles » s'accompagnent d'annexes (capuchon, hypertrophie papillaire sentinelle) et ne peuvent plus cicatriser (avis d'experts).

¹ Association française de formation médicale continue en HGE, 2011

² Mathur N, Qureshi W. Prise en charge de la fissure anale par le gastro-entérologue. Curr Opin Gastroenterol, 2020

³ Schlichtemeier S, Engel A. Fissure anale. Aust Prescr, 2016

⁴ SNFGE et SNFCP. Conseil de pratique Fissure anale, 2017

⁵ Beaty JS, Shashidharan M. Anal Fissure. Clin Colon Rectal Surg, 2016

2.2 Prise en charge actuelle

Le traitement ne fait pas l'objet de recommandations mais repose sur un consensus professionnel avec de faibles niveaux de preuve.

Des conseils pour la prise en charge des fissures anales sont proposées par la Société Nationale Française de la Gastro-Entérologie et de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie.⁴

L'objectif principal est de réduire/supprimer la douleur en favorisant la cicatrisation et en améliorant la qualité de vie. Mais aussi d'éviter les récurrences et les complications.

→ Les traitements usuels utilisés en 1^{ère} intention sont :

- des mesures hygiéno-diététiques (alimentation riche en fibres, eau riche en magnésium)⁴ et les laxatifs ;
- traitements antalgiques par voie orale : anti-inflammatoire non stéroïdien ou un antalgique type paracétamol (voire un antalgique de niveau 2 si douleurs importantes) et myorelaxant.

→ des traitements peuvent être prescrits pour favoriser la revascularisation locale. Selon avis d'experts, leur utilisation est actuellement marginale :

- le trinitrate de glycéryle par voie locale est le seul dérivé nitré ayant l'AMM en France (RECTOGESIC, crème ; non remboursé). Il agirait par diminution de l'hypertonie sphinctérienne. Cette spécialité a un SMR modéré et une ASMR V « au vu de la très faible quantité d'effet mise en évidence dans les essais thérapeutiques (pas de différence de taux de cicatrisation par rapport au placebo, réduction minimale du score de douleur anale mais au prix de céphalées). »
- des inhibiteurs calciques (**nifédipine** et diltiazem, hors AMM) prescrits sous forme de préparations magistrales.

L'Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland et l'American Society of Colon and Rectal Surgeons proposent le diltiazem par voie topique en 1^{ère} intention en cas de fissure chronique.^{6,7} Le NICE propose le trinitrate de glycéryle à 0,4 % en application locale en 1^{ère} intention chez les adultes qui ont des symptômes depuis plus d'une 1 semaine.⁸

- des injections de toxine botulique A (hors AMM ; peu utilisé et non remboursé dans cette situation clinique).

Le traitement chirurgical de référence de la fissure anale chronique, voire de la fissure anale aiguë hyperalgique ou récidivante est la sphinctérectomie latérale interne dont l'objectif est de diminuer l'hypertonie du sphincter. Elle permet l'obtention d'une cicatrisation chez 90% des patients à 5 semaines ; elle peut engendrer des incontinences anales (émission de gaz et/ou suintement), d'intensité variable, chez un tiers des patients.⁹

⁶ Stewart DB Sr., Gaertner W, Glasgow S, Migaly J, Feingold D, Steele SR. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. Dis Colon Rectum 2017

⁷ Cross KLR, Massey EJD, Fowler AL, Monson JRT, ACPGIBI. The management of anal fissure: ACPGIBI position statement. Colorectal Dis, 2008

⁸ NICE. Clinical Knowledge Summaries. Anal fissure. 2017

⁹ American Gastroenterological Association, AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure, Gastroenterology 2003

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical

Les comparateurs cliniquement pertinents de NIFEXINE sont l'ensemble des médicaments ou toute autre thérapeutique ayant la même visée thérapeutique, proposés au même stade de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population, à savoir les thérapeutiques indiquées « chez les adultes pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique » et devant « être utilisées après échec des traitements usuels des symptômes aigus de la fissure anale ».

2.3.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
RECTOGESIC (trinitrate de glycéryle) Prostrakan Pharma SAS	Non	Indiquée pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique	9 mai 2007	Modéré (Absence d'ISP)	ASMR V dans la prise en charge des patients ayant des fissures anales chroniques	Non

Les antalgiques per os de niveau I (paracétamol, AINS) ne sont pas des CCP car considérés comme traitement usuel.

A noter que les spécialités TITANOREINE, crème (carraghénates, titane dioxyde, zinc oxyde) et TITANOREINE lidocaïne 2%, crème (carraghénates, lidocaïne, titane dioxyde, zinc oxyde) indiqués dans le : « Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales en particulier dans la crise hémorroïdaire. » ne sont pas des CCP (SMR insuffisant ; radiées depuis 2006).

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Les mesures hygiéno-diététiques sont le traitement de 1^{ère} intention.

Après échec du traitement médical, la chirurgie est indiquée en cas de fissure anale chronique selon deux modalités :

- sphinctérotomie latérale interne, qui consiste à sectionner une partie du sphincter anal interne (à distance de la fissure) pour diminuer l'hypertonie et permettre la cicatrisation de la fissure laissée en place.
- fissurectomie, qui consiste en la résection du tissu lésé pour transformer la plaie chronique qui ne cicatrise pas, en une plaie aiguë qui cicatrise en 2 mois. Lorsque la fissure est postérieure, on peut y associer une anoplastie pour réduire la taille de la plaie opératoire. La fissurectomie est la seule technique permettant une analyse histologique de la fissure et de ses annexes, et reste le seul traitement d'une fissure infectée.

Conclusion

Hors chirurgie, l'unique comparateur cliniquement pertinent de NIFEXINE (nifédipine/lidocaïne chlorhydrate) dans l'indication de l'AMM évaluée est RECTOGESIC, crème.

2.3.3 Couverture du besoin médical

Il existe un besoin médical à disposer de traitement efficace dans la douleur associée à la fissure anale chronique.

Le besoin actuel est donc actuellement partiellement couvert par les traitements disponibles.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) repose principalement sur les données d'une étude d'efficacité de phase III, de supériorité versus lidocaïne + hydrocortisone, randomisée, monocentrique.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase III ID-18

3.2.1.1 Méthodologie

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une crème à base de nifédipine et lidocaïne en application locale, dans le traitement de la fissure anale chronique en termes de cicatrisation, de réduction de la pression anale moyenne au repos et de soulagement de la douleur.

Il s'agit de l'étude ID-18 publiée¹⁰ de phase III, de supériorité versus lidocaïne + hydrocortisone, randomisée (1 :1), en double aveugle, monocentrique réalisée chez 110 patients. Sa durée a été de 6 semaines avec un suivi non comparatif jusqu'à 13 mois.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir :

- groupe nifédipine + lidocaïne : 3 g de crème à base de nifédipine 0,3 % et lidocaïne 1,5 % à l'intérieur de l'anus, toutes les 12 heures pendant 6 semaines.
- groupe contrôle : 3 g de crème à base d'acétate d'hydrocortisone 1 % et lidocaïne 1,5 % à l'intérieur de l'anus, toutes les 12 heures pendant 6 semaines.

Critères de jugements

Le critère d'évaluation principal a été le pourcentage de cicatrisation de la fissure anale chronique définie **lorsque** l'épithélialisation ou la formation d'une cicatrice a été atteinte après 42 jours à l'anuscopie.

Les critères de jugements secondaires, évalués après 21 jours de traitement, sont exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha :

- Pression anale moyenne au repos par manométrie anorectal à l'inclusion,
- Activité du sphincter interne anal à l'inclusion,

¹⁰ Perrotti P. et al. "Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study." Dis Colon Rectum Dis Colon Rectum 2002;45(11):1468-75.

- Soulagement des douleurs anales évaluées par questionnaire à l'inclusion

3.2.1.2 Résultats d'efficacité

Population de l'étude

Les patients randomisés dans le groupe nifédipine + lidocaïne (N= 55) avaient un âge moyen de 43,2 ans et ont été majoritairement des hommes (78,2%) ; ceux du groupe contrôle avaient un âge moyen de 45,5 ans avec également une majorité d'hommes (65,5%). Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception du sexe des patients.

Les patients avaient une douleur anale depuis au moins 2 mois malgré l'utilisation de laxatif(s) émoullissant(s) et d'anesthésiques topiques (médicaments et posologie non précisées).

Au cours de la phase comparative, aucun patient n'a reçu de laxatif.

Critère de jugement principal

Le pourcentage de cicatrisation de la fissure anale chronique après 42 jours de traitement a été de 94,5 % (52/55 patients) dans le groupe nifédipine + lidocaïne versus 14,6% (9/55 patients) dans le groupe contrôle, soit une différence en faveur de l'intervention de 79,9 % (p<0,001).

Résultats des critères d'efficacité secondaires à caractère exploratoire après 21 jours de traitement : cf. tableau I :

Tableau I : Résultats des critères de jugement secondaires (population ITT) dans l'étude ID-18

	Groupe nifédipine + lidocaïne (N = 55)	Groupe contrôle (N = 55)
Manométrie anorectale (mmHg)		
Pression anale moyenne au repos (ET)		
J0	47,2 (14,6)	45 (11,1)
J21	42 (12,4)	47 (12,9)
Contraction volontaire maximale (ET)		
J0	79,5 (49,4)	73,2 (45,6)
J21	79,8 (43,6)	74,3 (48,9)
Évaluation de la douleur à J21*		
Absente	48 (87,3)	6 (10,9)
Modérée	6 (10,9)	32 (58,2)
Persistante	1 (1,8)	17 (30,9)

*On ne dispose d'évaluation de la douleur à l'inclusion des patients.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue au protocole.

3.2.2 Autres données

→ Etudes avec la nifédipine seule :

- les données études de la littérature présentées ont évalué l'efficacité de la nifédipine versus différents comparateurs (lidocaïne + hydrocortisone ; trinitrate de glycéryle, et isosorbide dinitrate).
- cette revue de la littérature décrit succinctement les résultats de 6 études dont 5 comparatives monocentriques ayant inclus entre 30 et 285 patients qui sont en faveur de l'efficacité de la nifédipine en topique pour la cicatrisation de la fissure anale chronique^{11,12,13,14,15,16}

→ Etudes avec la lidocaïne seule :

- aucune étude n'établit de bénéfice de la lidocaïne topique seule dans la fissure anale.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude de phase 3 ID-18 (N = 110) : après 6 semaines de traitement, aucun patient du groupe recevant l'association nifédipine/lidocaïne n'a eu d'hypotension posturale, d'EI secondaire systémique (maux de tête, bouffées vasomotrices ou œdème de la cheville). Un patient (1,8 %) du groupe nifédipine/lidocaïne et trois (5,4 %) du groupe contrôle ont eu une hyperémie locale légère qui a disparu à l'arrêt du traitement.

3.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables tirées des études publiées sont présentés par classe de système organique. Dans la classe de système organique, les effets indésirables sont cités par fréquence en utilisant les groupements suivants : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1 000, <1/100).

Tableau II : RCP NIFEXINE (2020)

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	Effet indésirables
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Proctalgie (douleur à l'anus), incontinence anale, émission de selles sanglantes à la défécation ou après défécation, gêne ano-rectale (brûlure anale, gêne périanale, irritation anale), prurit anal. Nausée, vomissement
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Angioedème, urticaire, œdème laryngé, œdème de la face (œdème du visage et des lèvres)

¹¹ Antropoli et al. (1999) - Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures 1999;42(8):1011-5

¹² Golfam et al. (2014) - Comparison of topical nifedipine with oral nifedipine for treatment of anal fissure: a randomized controlled trial 2014 Aug;16(8):e13592

¹³ Golfam et al. (2009) - The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure 2010 Sep-Oct;48(5):295-9.

¹⁴ Ezri T, Susmalliant S. Topical Nifedipine vs. Topical Glyceryl Trinitrate for Treatment of Chronic Anal Fissure. Dis Colon Rectum 2003;46:805-8.

¹⁵ Khaledifar et al. (2015) - A double-blind randomized trial comparing the effectiveness and safety of nifedipine and isosorbide dinitrate in chronic anal fissure 2015 Sep;22(5):42-49

¹⁶ Jethwani et al. (2012) - Efficacy of topical nifédipine in the management of chronic anal fissure : a prospective randomised controlled study

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit
Affections vasculaires	Peu fréquent Peu fréquent Fréquent	Hypertension Bouffées vasomotrices Hyperhémie légère et localisée
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées légères à sévères
Lésions, intoxications et complications d'intervention	Peu fréquent	Œdème de la plaie

La survenue de céphalées est l'événement le plus fréquent.

Grossesse : par mesure de précaution, NIFEXINE est déconseillé chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) a démontré sa supériorité par rapport à l'association acétate d'hydrocortisone 1 % et lidocaïne 1,5 %, crème (hors AMM, pas de spécialité commercialisée en France) dans une seule étude comparative (ID-18), monocentrique, randomisée, en double aveugle réalisée chez 110 patients adultes hospitalisés pour fissure anale chronique en échec après 2 mois de traitement par laxatif(s) et anesthésique topique.

L'étude, méthodologiquement acceptable (comparative, randomisée, double aveugle, taille des effectifs) met en évidence un bénéfice en faveur de NIFEXINE par rapport au groupe contrôle, avec une taille d'effet cliniquement pertinente sur le pourcentage de cicatrisation. Les données suggèrent également une réduction de la douleur plus importante sous NIFEXINE. On relève un faible nombre de récurrence (N=3/55) lors du suivi non comparatif d'une durée 13 mois.

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

- le comparateur retenu pour le groupe contrôle n'est pas recommandé en pratique courante et n'a pas d'AMM ;
- en l'absence de comparaison au placebo ou à un dérivé nitré (RECTOGESIC, crème), on ne peut pas positionner ce médicament dans la stratégie thérapeutique ;

- l'évaluation de la douleur a été exploratoire alors qu'il s'agit d'un objectif essentiel de la prise en charge, et faite sans recours à une échelle visuelle analogique ;
- le suivi des patients, non comparatif, a été réalisé par entretien téléphonique ;
- aucune donnée de qualité de vie n'a été présentée par le laboratoire ;
- la transposabilité des résultats à des patients de médecine de ville n'est pas assurée : étude monocentrique ; avec seulement 21,8% de femmes incluses alors que la fissure anale chronique est aussi fréquente entre les deux sexes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) sur la morbidité (douleur, risque de récurrences) et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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 de NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) dans la stratégie thérapeutique

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de situer NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) par rapport à RECTOGESIC (trinitrate de glycéryle), crème pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique après échec aux traitements usuels des symptômes aigus de fissure anale.

Bien que la chirurgie soit plus efficace, les médicaments n'exposent pas à ses possibles complications (risque infectieux et troubles de la continence notamment).

Au total, NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) est une nouvelle option thérapeutique¹⁷.

5.2 Service Médical Rendu

- ➔ Gravité de la maladie : la fissure anale chronique est une affection sans caractère habituel de gravité, qui entraîne des douleurs intenses parfois invalidantes et une dégradation de la qualité de vie.
- ➔ La spécialité NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) est faible, avec une efficacité mal établie sur la douleur et le risque de récurrences.
- ➔ Il existe peu d'alternative en dehors de la chirurgie (cf. 2.3).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention après échec aux traitements usuels des symptômes aigus de fissure anale (cf. 5.1).

¹⁷ Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non-surgical therapy for anal fissure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD003431. DOI: 10.1002/14651858.CD003431.pub3.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, la fissure anale chronique étant une affection sans caractère habituel de gravité, mais qui entraîne des douleurs intenses parfois invalidantes avec dégradation de la qualité de vie.
- d'un besoin médical partiellement couvert ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité (réduction de la douleur, amélioration de la cicatrisation) en l'absence de données comparatives versus RECTOGESIC, crème ou un placebo ;
- de l'absence d'impact supplémentaire établi sur la qualité de vie, l'organisation des soins et le parcours de soins et/ou de vie ;

NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par NIFEXINE (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste de spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15%**

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité clinique : étude de méthodologie acceptable (essai contrôlé randomisé), mais monocentrique (55 patients par groupe) avec un choix de comparateur discutable (association acétate d'hydrocortisone 1 % et lidocaïne 1,5 %, crème non recommandée en pratique courante et hors AMM). De plus, l'intérêt de la lidocaïne n'est pas démontré dans cette indication (cf. revue Cochrane¹⁷) ;
- de la quantité d'effet sur la cicatrisation pertinente mais avec un effet sur le soulagement de la douleur mal établi et sans effet clairement établi sur la récurrence,
- de l'absence de donnée de qualité de vie ;

la Commission considère que NIFEXINE 0,3 g/1,50 g (nifédipine/chlorhydrate de lidocaïne), crème rectale n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les adultes pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique après échec aux traitements usuels des symptômes aigus de fissure anale.

5.4 Population cible

La population cible correspond aux patients adultes ayant une fissure anale chronique et en échec aux traitements usuels des symptômes aigus.

La prévalence et l'incidence de la fissure anale chronique en France ne sont pas connues.¹⁸ Selon une enquête faite en 2014 auprès de 39 médecins généralistes interrogés par questionnaire, parmi les 1 079 patients ayant consultés, 14 avaient un diagnostic de fissure anale (soit 1,3 %)¹⁹. Cependant, la proportion fissure anale aiguë/chronique n'est pas connue. En appliquant ce chiffre à la population française adulte (1er janvier 2022 : 53 405 857 adultes), environ 694 276 patients adultes seraient atteints de fissures anales. Parmi ces patients, entre 138 855 et 208 282 patients adultes seraient atteints de fissures chroniques (20 à 30 % selon avis d'experts). La proportion de patients adultes ayant une fissure anale chronique et en échec aux traitements usuels des symptômes aigus n'est pas connue. **Aussi, par extrapolation à partir de ces chiffres, la population serait au maximum de 210 000 patients.**

5.5 Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁸ HAS. Avis la Commission de Transparence de RECTOGESIC. (2007).

¹⁹ Abramowitz et al. The prevalence of proctological symptoms amongst patients who see general practitioners in France. Eur J Gen Pract ;2014;20(4):301-6.