



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 septembre 2009

MOVIPREP, poudre pour solution buvable
B/1 contenant 2 sacs avec pour chacun 1 sachet de poudre A de 112 g et 1 sachet de
poudre B de 11 g (CIP : 378 816-4)

Laboratoire NORGINE PHARMA

Macrogol 3350 + acide ascorbique

Date de l'AMM : 9 mars 2007

Motif de la demande : Inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Sachet A	
Macrogol 3350	100,000 g
Sulfate de sodium anhydre	7,500 g
Chlorure de sodium	2,691 g
Chlorure de potassium	1,015 g

Sachet B	
Acide ascorbique	4,700 g
Ascorbate de sodium	5,900 g

Concentration en électrolytes, après dissolution d'un sachet A et d'un sachet B dans un litre de solution

Sodium	181,6 mmol/l (dont au plus 56,2 mmol est absorbable)
Sulfate	52,8 mmol/l
Chlorure	59,8 mmol/l
Potassium	14,2 mmol/l
Ascorbate	29,8 mmol/l

Chaque sachet A contient 0,233 g d'aspartam.

1.2. Indication

« MOVIPREP est une solution administrée par voie orale, destinée au lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique) ».

1.3. Posologie

« Adultes et personnes âgées :

La préparation consiste à boire deux litres de solution de Moviprep. Il est recommandé de boire également, en plus, un litre de liquide clair incluant eau, soupe claire, jus de fruit sans pulpe, boisson non alcoolisée, thé et/ou café sans lait.

Obtenir un litre de Moviprep consiste à dissoudre ensemble 1 sachet A et 1 sachet B dans un litre d'eau. Cette solution reconstituée doit être bue sur une période d'une à deux heures.

Répéter la même opération pour obtenir un 2^{ème} litre de Moviprep.

Cette préparation peut être prise des façons suivantes :

- soit en deux fois avec un litre de Moviprep ingéré la veille au soir de l'examen et un litre ingéré tôt dans la matinée le jour de l'examen.
- soit en une fois avec les deux litres de Moviprep ingérés la veille au soir de l'examen.

Il doit s'écouler au moins une heure entre la prise du dernier verre de liquide (Moviprep ou boisson) et l'examen.

Aucune nourriture solide ne doit être ingérée à compter du début de la préparation jusqu'à la fin de l'examen.

Enfants :

Aucune étude n'a été effectuée au sein de la population pédiatrique.

Moviprep n'est donc pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

A	: Voies digestives et métabolisme
A06	: Laxatifs
A06A	: Laxatifs
A06AD	: Laxatifs osmotiques
A06AD65	: Macrogol en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les médicaments directement comparables sont les laxatifs à base de macrogol en association utilisés dans la préparation colique :

- BIOPEG solution buvable
- COLOPEG poudre pour solution buvable
- FORTTRANS poudre pour solution buvable
- KLEAN PREP poudre pour solution buvable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres spécialités indiquées dans la préparation aux examens radiologiques et endoscopiques :

- FLEET PHOSPHO-SODA, solution buvable
- PREPACOL (réservé aux examens coliques), comprimé pelliculé et solution buvable (non remboursé)
- X PREP, poudre orale.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier présenté par la firme comprend 4 études :

- Une étude de non-infériorité de phase III *versus* KLEAN-PREP (étude NRL 994-01/2001)
- Une étude de supériorité de phase IV *versus* COLOPEG (étude NORMO)
- Deux études de phase III *versus* FLEET PHOSPHO-SODA, l'une d'équivalence (étude NRL 994-02/2001) et l'autre de supériorité (étude NRL 994-01/2004).

3.1. Efficacité

Les 4 études versées au dossier ont eu une méthode commune. Les études ont été réalisées en simple aveugle. Le critère principal de jugement de ces 4 études a été le pourcentage de coloscopies réalisées avec succès (selon l'échelle de Harefield), c'est à dire l'efficacité globale de la préparation colique jugée par des experts sur film vidéo.

L'échelle d'Harefield est définie de la façon suivante :

Dans un premier temps, une note de 0 à 4 est attribuée à chacun des 5 segments coliques prédéfinis (rectum-sigmoïde-descendant-transverse-ascendant) :

4 : segment vide et propre

3 : liquide clair transparent, jaune ou vert

2 : liquide brun ou petites selles semi-solides « aspirables » ou déplaçables en totalité, permettant un examen complet de la muqueuse sous-jacente

1 : selles semi-solides ou partiellement « aspirables/déplaçables », risque d'examen incomplet de la muqueuse sous-jacente

0 : matières solides abondantes rendant l'examen du segment non interprétable et/ou imposant l'arrêt de la coloscopie

Puis, un score global (de A à D) est calculé sur la base des notes obtenues :

A : excellente préparation = tous les segments sont propres (5 fois notes 3, 4),

B : bonne préparation = au moins 1 segment présentant du liquide brun ou des résidus « aspirables » ou déplaçables en totalité (note 2), sans influence sur les résultats de la coloscopie,

C : préparation médiocre = au moins 1 segment noté 1,

D : mauvaise préparation = au moins 1 segment noté 0.

Le succès de la préparation colique, et donc de la coloscopie, a été défini par les scores A ou B, l'échec par les scores C ou D.

L'acceptabilité de ce traitement pour le patient a été un critère secondaire.

Modalités de traitement : la veille de la coloscopie et/ou le jour de la coloscopie, les patients ont pris le produit qui leur avait été attribué en vue de la coloscopie en respectant les modalités d'administration de la préparation colique, le traitement et le régime alimentaire à suivre. La coloscopie devait avoir lieu le lendemain matin.

Résultats :

Etude NRL 994-01/2001¹

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, randomisée, en simple aveugle, dont l'objectif a été de démontrer que l'efficacité de MOVIPREP (à raison de 2 litres administrés en prise fractionnée avec pause nocturne) est non-inférieure à celle de KLEANPREP (à raison de 4 litres administrés en prise fractionnée avec pause nocturne) chez des patients hospitalisés, âgés de 18 à 85 ans et devant effectuer une coloscopie matinale.

Il était possible de conclure à une non-infériorité si la borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % de la différence des taux d'efficacité demeurait à la droite de la borne de - 15 %.

La population en intention de traiter (ITT) a été de 359 patients (180 dans le groupe MOVIPREP et 179 dans le groupe KLEAN PREP) et la population per-protocole (PP) de 308 patients (153 patients dans le groupe MOVIPREP et 155 dans le groupe KLEAN PREP).

Neuf patients ont quitté l'étude de façon prématurée (dont 8 avant le début de la coloscopie): 5 dans le groupe MOVIPREP et 4 dans le groupe KLEANPREP. La raison la plus fréquente en a été la survenue d'événements indésirables (n=5) : 3 dans le groupe MOVIPREP et 2 dans le groupe KLEAN-PREP. Vingt-deux patients dans le groupe traité par MOVIPREP et 20 traités par KLEAN-PREP ont été exclus pour violation majeure du protocole (observance du patient insuffisante et/ou non enregistrement des images endoscopiques).

Les caractéristiques de la population incluse en PP ont été les suivantes pour le groupe recevant MOVIPREP : 51,6% d'hommes et 48,4% de femmes. L'âge moyen a été de 58,8 +/- 15,4 ans. Plus de 50% des patients avaient 60 ans et plus. Les causes les plus fréquentes pour lesquelles la coloscopie a été réalisée ont été une douleur abdominale (35,1%), la présence de sang dans les selles (22,1%) et un examen de contrôle (15,9%).

Sur la population en PP, l'efficacité de la préparation colique, définie par le taux de succès (scores A ou B) a été de 88,9% (136/153) dans le groupe MOVIPREP et 94,8% (147/155) dans le groupe KLEAN-PREP. La différence des scores de succès entre MOVIPREP et KLEAN-PREP a été égale à -5,9% (IC 97,5% = [-12% ; ∞]). MOVIPREP a donc été non-inférieur à KLEAN-PREP.

Le goût de la préparation colique a été évalué par questionnaire comme critère secondaire.

Pour le groupe MOVIPREP, 47,1% des patients ont évalué le goût de la préparation comme globalement « acceptable » *versus* 21,3% dans le groupe KLEAN-PREP (p<0,025).

Parmi les patients traités par MOVIPREP, 73,9% n'ont pas eu de difficulté à ingérer la totalité de la solution *versus* 53,1% des patients traités par KLEAN-PREP (p<0,05).

Etude NORMO

Cette étude de phase IV de supériorité, randomisée, en simple aveugle, a comparé deux groupes : l'un recevant MOVIPREP et l'autre recevant COLOPEG. Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 85 ans et traités en ambulatoire.

Les patients ont reçu soit MOVIPREP (2 litres), soit COLOPEG (4 litres) selon les modalités d'administration conformes au RCP.

Quatre cent patients ont été inclus. Les caractéristiques démographiques étaient similaires dans les deux groupes en ITT, avec 47% de femmes et 53% d'hommes. L'âge moyen était de 55,1 ans dans le groupe MOVIPREP et de 55,9 ans dans le groupe COLOPEG.

Les causes les plus fréquentes de réalisation de la coloscopie étaient un dépistage du cancer colorectal (59,50%), une douleur abdominale (23,75%), la présence de sang dans les selles (22,50%).

Dans la population ITT, l'efficacité de la préparation colique, définie par le taux de succès (scores A ou B de l'échelle d'Harefield) évalué par les experts, a été de 94,1% pour MOVIPREP et 90,9% pour COLOPEG (différence +3,15 % ; IC 95% = [-2,5 ; 8,8], NS).

¹ Ell C, Fischbach W, Bronisch HJ, Dertinger S, et Al. Randomized trial of low-volume PEG solution versus standard PEG + electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2008;103(4):883-93

La totalité de la solution a été ingérée par 85,48% des patients du groupe MOVIPREP et 80,95% du groupe COLOPEG ; 87% des patients reprendraient du MOVIPREP et 52% du COLOPEG ($p < 0,001$).

Etude NORCOL (étude NRL994-02/2001)²

Il s'agit d'une étude d'équivalence de phase III randomisée en simple aveugle dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de MOVIPREP à raison de 2 litres administrés la veille de la coloscopie à celle de FLEET PHOSPHO-SODA (solution de phosphate de sodium), à raison de 2x45 mL administrés la veille de la coloscopie chez des patients de 18 à 75 ans hospitalisés ou en ambulatoire. Il était possible de conclure à une équivalence des deux produits si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % de la différence du taux d'efficacité ne dépassait pas 15 %.

En PP, 282 patients ont été inclus. L'efficacité de la préparation colique définie par le taux de succès (scores A ou B de l'échelle d'Harefield) évaluée par les experts, a été de 72,5% dans le groupe MOVIPREP *versus* 63,9% dans le groupe FLEET PHOSPHO-SODA.

La différence entre MOVIPREP et FLEET PHOSPHO-SODA a été de +8,6% (IC 95% : [-2,3% ; +19,4%]). Avec une borne clinique d'équivalence fixée par le protocole à 15%, la différence observée a permis de conclure que la solution colique MOVIPREP a été au moins équivalente à FLEET PHOSPHO-SODA.

Après traitement par MOVIPREP, 82% des patients étaient prêts à reprendre la même préparation et 73,6% après traitement par FLEET PHOSPHO-SODA. Les patients ont été interrogés par questionnaire réalisé par une infirmière, le matin avant la coloscopie.

Etude NRL 994-01/2004

Il s'agit d'une étude de supériorité de phase III randomisée dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de MOVIPREP administré en dose fractionnée avec pause nocturne à celle de FLEET PHOSPHO-SODA administré la veille de la coloscopie chez des patients âgés de 18 à 85 ans devant avoir une coloscopie en ambulatoire pour dépistage du cancer colorectal.

L'efficacité de la préparation colique définie par le taux de succès (scores A ou B de l'échelle d'Harefield) évalué par les experts a été de 93% dans le groupe MOVIPREP *versus* 23% dans le groupe FLEET PHOSPHO-SODA ($p < 0,0001$).

Après traitement par MOVIPREP, 88% des patients étaient prêts à reprendre la même préparation et 78 % après traitement par FLEET PHOSPHO SODA (différence statistiquement significative). Les patients ont été interrogés par téléphone dans les 7 jours suivant la coloscopie.

3.2. Tolérance

Etude NRL 994-01/2001

Sur les 359 patients de la population en ITT, 44% (159/359) ont eu au moins un événement indésirable (EI) : 40,6% (73/180) des patients traités par MOVIPREP et 47,8% (86/179) des patients traités par KLEAN-PREP.

La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée. Un seul EI d'intensité sévère a été rapporté dans le groupe MOVIPREP : une douleur abdominale ayant débuté environ 1h30 après la prise de la première dose de traitement (ingérée à 90%). Cet EI a été jugé certainement imputable au traitement par l'investigateur. La douleur a disparu spontanément après 3,5 heures sans traitement.

Dans les 2 groupes de traitement, les EI les plus fréquemment observés ont été des troubles gastro-intestinaux (34,3%) [cf. tableau 1]. Par ailleurs, 19,8% des patients (n=71) ont eu des

² Bitoun A, Ponchon T, Barthet M, et Al Norcol Group. Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Dec;24(11-12):1631-42

malaises : 19,4% des patients (n=35) du groupe MOVIPREP et 20,1% des patients du groupe KLEAN-PREP (n=36). La nature de ces malaises n'a pas été précisée. Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI imputable au traitement a été de 83% (71/86) dans le groupe KLEAN-PREP et 93 % (68/73) dans le groupe MOVIPREP.

Tableau 1 : Nombre de patients avec EI (fréquence \geq 1%)

	MOVIPREP	KLEAN-PREP
Nausée	27 (15,0%)	40 (22,3%)
Douleur abdominale	24 (13,3%)	30 (16,8%)
Vomissement	13 (7,2%)	22 (12,3%)
Dyspepsie	5 (2,8%)	5 (2,8%)

Etude NORMO

Le pourcentage de patients ayant développé au moins un EI imputable au traitement a été significativement moins important dans le groupe MOVIPREP que dans le groupe traité par COLOPEG : 77,72% *versus* 87,37%.

Dans les deux groupes, les EI les plus fréquemment observés ont été les troubles gastro-intestinaux (83,8%), à savoir la distension abdominale (58,3%), l'inconfort anal (55,8 %), les nausées (42%), une douleur abdominale (32,8%) et des vomissements.

L'inconfort anal a été moins fréquent dans le groupe MOVIPREP : 47,52% des patients *versus* 59,09%.

Les résultats biologiques obtenus à partir des prélèvements sanguins réalisés avant et après la coloscopie ont montré :

- une augmentation en ions chlorure plus importante dans le groupe MOVIPREP ($\Delta=1,66$ *versus* $\Delta=0,96$ dans le groupe COLOPEG),
- Une diminution de la concentration en ions carbonates chez les patients du groupe MOVIPREP ($\Delta =-1,59$) contre une augmentation chez ceux du groupe COLOPEG ($\Delta=0,60$).

Etude NORCOL (étude NRL994-02/2001)

Dans le groupe MOVIPREP, 4,1% (7/169) des patients ont eu au moins un EI *versus* 14,6% (25/171) des patients ayant reçu FLEET PHOSPHO-SODA.

Dix patients ont eu une hypokaliémie dans le groupe traité par FLEET PHOSPHOSODA et aucun dans le groupe traité par MOVIPREP ; 12 patients ont eu une hyperphosphorémie dans le groupe traité par FLEET PHOSPHOSODA et aucun dans le groupe MOVIPREP.

Etude NRL 994-01/2004

Le pourcentage d'EI jugés imputables au traitement de façon certaine a été de 34,7% dans le groupe FLEET PHOSPHO-SODA et de 28,8% dans le groupe MOVIPREP. Comme attendu, le sodium et les phosphates sanguins ont augmenté dans le groupe traité par FLEET PHOSPHOSODA alors que le sodium a diminué et les phosphates sont restés stables dans le groupe traité par MOVIPREP.

3.3. Conclusion

L'efficacité de MOVIPREP a été évaluée dans 3 études de phase III *versus* KLEAN-PREP ou FLEET PHOSPHO-SODA et une étude de phase IV *versus* COLOPEG. L'efficacité a été évaluée par le taux de succès de la préparation (scores A ou B de l'échelle d'Harefield). MOVIPREP a eu un taux de succès :

- comparable à celui de COLOPEG (94,1% *versus* 90,9%, $p>0,05$),
- non-inférieur à celui de KLEAN-PREP (88,9% *versus* 94,8%),
- supérieur à celui de FLEET PHOSPHO-SODA dans une étude de supériorité (93% *versus* 23%). Il est à noter dans cette étude que le pourcentage très bas de succès de FLEET PHOSPHO-SODA ne correspond pas aux taux usuellement rencontrés.
- équivalente à FLEET PHOSPHO-SODA dans une étude d'équivalence (72,5% *versus* 63,9%).

Les événements indésirables les plus fréquents dans les deux groupes ont été des nausées, des douleurs abdominales, un inconfort anal, ainsi que des troubles ioniques, dans des proportions comparables entre les deux groupes.

L'acceptabilité de la préparation pour le patient et donc la qualité de la préparation colique sont, en plus de la compétence de l'endoscopiste, déterminants pour le succès de la coloscopie³. Les études présentées, en raison de leurs limites méthodologiques difficilement évitables (simple aveugle, court délai entre la réalisation de la coloscopie et l'interrogatoire du patient), ne permettent pas de conclure à une meilleure acceptabilité (critère secondaire) de MOVIPREP par rapport aux autres préparations coliques.

MOVIPREP 2 litres (+ 1 litre d'eau ou de liquide clair) apparaît comparable en termes d'efficacité aux solutions de 4 litres de PEG. Par rapport au FLEET PHOSPHO SODA, il ne semble pas y avoir de différence de préparation dans l'étude la mieux menée. Le médicament a donc l'avantage théorique de comporter seulement 2 litres de préparation + 1 litre d'eau ou de liquide clair mais n'apporte pas la preuve d'une meilleure efficacité, ou d'une meilleure acceptabilité par rapport aux solutions de 4 litres de PEG ou au FLEET PHOSPHO SODA.

³ Recommandations de la SFED septembre 2007

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant exploration endoscopique ou radiologique et chirurgie colique.

Le caractère de gravité de l'affection est défini par les résultats de l'exploration.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

Intérêt de santé publique : les actes de coloscopies sont indiqués en situation diagnostique, pour la surveillance des patients ou encore en situation de dépistage des lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses chez les patients à risque.

L'amélioration du dépistage du cancer colo-rectal (pathologie dont le fardeau est majeur) constitue à elle seule une priorité de santé publique (Loi de santé publique 2004).

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas démontré que la spécialité MOVIPREP puisse améliorer la qualité de détection des lésions par rapport aux alternatives disponibles, notamment en situation de dépistage.

A ce titre, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MOVIPREP dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de preuve de supériorité de MOVIPREP par rapport aux autres préparations coliques, MOVIPREP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu pour la réalisation d'une endoscopie digestive (ASMR V). MOVIPREP représente un moyen diagnostique supplémentaire utile.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant exploration endoscopique⁴ ou radiologique.

Il est à noter que le dépistage du cancer colorectal a été défini comme une priorité de santé publique en France⁵. Chez les patients à risque élevé ou très élevé, le dépistage des cancers colorectaux et des lésions précancéreuses repose actuellement sur la coloscopie, examen de référence de la muqueuse colique, examen précédé du lavage colique.

⁴ Recommandations ANAES avril 2004 : endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population

⁵ Bretagne J, Faivre J. La Société Française de Gastro-entérologie recommande la mise en place d'un dépistage généralisé et organisé du cancer colorectal en France. Gastroentérol Clin Biol 2000;24:492-3

Chez les sujets à risque moyen (population générale), le dépistage de masse par le test Hémocult suivi d'une coloscopie en cas de résultats positifs a démontré son efficacité pour diminuer la mortalité par cancer colorectal⁶.

La place de MOVIPREP est celle des autres produits à base de solutions de polyéthylène glycol (PEG), spécifiquement prescrits dans le lavage colique chez les adultes, préalablement à un examen endoscopique ou radiologique.

4.4. Population cible

On estime qu'il est pratiqué en France 1,1 à 1,2 million de coloscopies par an⁷. Ceci pourrait être une estimation approchée de la population cible de MOVIPREP.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁶ Place de la coloscopie virtuelle dans le dépistage du cancer colorectal ANAES 2001

⁷ Canard JM, Acta endoscopica, 2007, Lettre de la SFED, 2 jours d'endoscopie en France, résultats de l'enquête 2006