



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 mai 2012

MOVIPREP, poudre pour solution buvable

B/1 (1 sachet de poudre A de 112 g et 1 de poudre B de 11 g) (CIP : 378 816-4)

Laboratoire NORGINE PHARMA

Macrogol 3350 + acide ascorbique

Date de l'AMM : 9 mars 2007 (Reconnaissance Mutuelle)

Motif de la demande : Réévaluation du niveau d'amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R163-12 du code de la sécurité sociale.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique 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 sont absorbables)
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 (2012)

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 (SMR important, ASMR V. Avis du 26 septembre 1990)
- COLOPEG poudre pour solution buvable (SMR important. Avis de renouvellement d'inscription du 18 novembre 2009)
- FORTTRANS poudre pour solution buvable (SMR important. Avis de renouvellement d'inscription du 10 octobre 2007)
- KLEAN PREP poudre pour solution buvable (SMR important. Avis de renouvellement d'inscription du 10 juin 2010)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

- CITRAFLEET, poudre pour solution buvable (B/2) SMR important, avis d'inscription du 30 juin 2010
- COLOKIT, comprimé (SMR important, ASMR V. Avis d'inscription du 2 juin 2010)
- FLEET PHOSPHO-SODA, solution buvable (SMR important. Avis de renouvellement d'inscription du 25 avril 2007)
- PICOPREP, poudre pour solution buvable ;2 sachets-dose (SMR important du 15 décembre 2010)
- PREPACOL (réservé aux examens coliques), comprimé pelliculé et solution buvable (non remboursable)
- X PREP, poudre orale (non remboursable).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier présenté par le laboratoire à l'appui de cette demande comprend deux études :

- une étude¹ comparant l'efficacité et la tolérance de MOVIPREP *versus* picosulfate de sodium+citrate de magnésium. Cette dernière n'a inclus que 62 patients et n'a pas montré de différence significative sur le critère principal de jugement, à savoir le taux de succès de préparation du colon évaluée par l'endoscopiste. A noter que cette étude est antérieure au précédent avis de la Commission de la transparence sur MOVIPREP ;
- l'étude Cohen² dans laquelle l'efficacité et la tolérance de MOVIPREP ont été comparées à celles d'une préparation à base de PEG+Bisacodyl.

3.1.1 Etude Cohen

OJBECTIF :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du PEG + bisacodyl (PEG+bis) versus PEG + acide ascorbique (PEG + Asc) et d'étudier l'effet de la qualité de nettoyage du côlon sur le taux de détection des adénomes coliques.

METHODE :

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit PEG + Asc ou PEG + Bis. Il s'agit d'une étude en simple aveugle. Le nombre de sujets nécessaire a été calculé à 110 patients dans chaque groupe. Le nombre de patients à inclure a été calculé à partir d'un score de 1,8 avec la préparation (PEG + Bisacodyl) dans une précédente étude ; 220 patients ont été calculés nécessaires pour mettre en évidence, avec une puissance de 80% et un seuil de significativité de 5%, une différence de 0,3 entre les deux scores moyens des 2 groupes. Le protocole a prévu qu'une analyse intermédiaire soit effectuée au seuil de 110 patients (55 dans chaque groupe) avec un seuil de significativité de 1%.

Le critère principal a été l'évaluation de la qualité de la préparation du côlon par l'endoscopiste ayant réalisé la coloscopie et une fois la zone caecale atteinte à l'aide du score modifié d'Aronchick³ sur une échelle de 1 à 4 points (cf tableau 1).

Tableau 1 : score modifié d'Aronchick

Excellent (1) : Plus de 90% de la muqueuse visible Résidus principalement liquides Aspiration minimale
Bon (2) : Plus de 90% de la muqueuse visible Résidus principalement liquides Aspiration significative
Moyen (3) : Plus de 90% de la muqueuse visible Mélange de résidus liquides et semi-liquides pouvant être aspirés et/ou lavés
Insuffisant (4) : Moins de 90% de la muqueuse visible Mélange de matières semi liquides et solides Selles ne pouvant être aspirées et/ou lavées

¹ Worthington J, Thyssen M, Chapman G, Chapman R, Geraint M. A randomised controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Curr Med Res Opin.* 2008 ;24 :481-8.

² Cohen LB, and al. : clinical trial: 2-L polyethylene glycol-based lavage solutions for colonoscopy preparation - a randomized, single-blind study of two formulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 ;32 :637-44.

³ Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, DuFrayne F, Bergman G. Validation of an instrument to assess colon cleansing. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 2667.

Les critères secondaires incluaient le taux de détection des adénomes, l'acceptabilité de la préparation, la qualité de la préparation du colon droit, les événements indésirables.

Les modalités d'administration des spécialités à comparer ont été conformes à leur RCP et ont été les suivantes :

- MOVIPREP (PEG + Asc) : 2 litres de solution à boire (1 litre en une heure la veille et 1 litre 6 heures avant la coloscopie) accompagnée d'1 litre de boissons claires et d'une diète liquide débutée à 12h la veille de l'examen,
- HALFLYTELY (PEG + Bis) : une diète liquide était débutée dès la veille de l'examen à 8 h, 2 comprimés de Bisacodyl étaient pris à 12h la veille également, suivi 6 heures après ou après la première selle de l'administration des 2 litres de préparation (à raison de 250 ml toutes les 10 min).

Critères d'inclusion

- patients âgés de plus de 18 ans et de moins de 75 ans,
- devant passer une endoscopie.

Dans cette étude, l'indication de la coloscopie a été posée pour dépistage de cancer ou de diagnostic (saignement) ou de suivi d'adénome, cancer ou MICI devait être réalisée.

Critères de non inclusion

Femmes enceintes ou allaitantes,
Hypersensibilité ou allergie à l'un des constituants,
Utilisation de médicaments ayant un effet sur le tractus gastro-intestinal,
Pathologie cardiaque, hépatique, rénale sévère,
Exacerbation aiguë d'une pathologie inflammatoire colique,
Constipation chronique sévère,
Mégacôlon ou pseudo-obstruction idiopathique.

RÉSULTATS:

Cinquante-deux patients ont reçu le PEG + Asc et 55 patients ont reçu le PEG + Bis. Il n'y avait pas, à l'inclusion, de différence entre les deux groupes sur les variables démographiques, en particulier sur les indications de l'endoscopie réalisée.

Les scores globaux de nettoyage du côlon ont été de 1,40 +/- 0,69 dans le groupe (PEG + Asc) et 1,75 +/- 0,70 dans le groupe (PEG + Bis) ($p < 0,003$). Des scores 'excellent' et 'bon' ont été enregistrés chez 69% et 23% des personnes recevant (PEG + Asc), comparativement à 38% et 51% ($p = 0,01$) des patients recevant (PEG + Bis). Davantage d'adénomes ont été détectés lors des coloscopies réalisées avec le (PEG + Asc) (39%) dans le groupe contrôle (PEG + Bis) (20%) ($p = 0,04$).

Dans le groupe (PEG + Asc), 28% n'ont pas souhaité reprendre le même produit versus 31% dans le groupe (PEG+Bis).

A noter qu'il était initialement prévu d'inclure 220 patients ce qui n'a pas été réalisé finalement.

Sur la portion du colon droit, MOVIPREP a donné un score global de qualité de la préparation à 1,44 *versus* 1,96 pour (PEG-Bis) ($p < 0,001$).

Le taux de détection d'adénomes coliques, critère clinique le plus pertinent, n'a été qu'un critère de jugement secondaire, de même que l'acceptabilité de la préparation.

La faible qualité méthodologique de cette étude tient au fait des effectifs réduits, de l'absence de double aveugle, de l'absence de relecture centralisée, du comparateur non utilisé en France, et du critère pertinent (nombre adénomes détectés) comme critère de jugement secondaire.

3.2. Tolérance

Dans l'étude Cohen, 75 événements indésirables ont été rapportés dans le groupe MOVIPREP *versus* 97 dans le groupe PEG+Bisacodyl ($p=0,19$). Des ballonnements abdominaux ont été rapportés pour 40% des patients dans le groupe MOVIPREP *versus* 53 % dans le groupe PEG+Bisacodyl.

Il n'y a pas eu de différence significative en termes d'incidence d'événement indésirable entre les deux groupes.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

Le rapport de synthèse de pharmacovigilance (*Summary Bridging Report*) relatif à MOVIPREP, couvrant la période du 19 janvier 2006 au 19 mai 2010 a confirmé un profil de tolérance déjà connu. D'après ce rapport, l'exposition des patients à MOVIPREP sur la période considérée a été de 7,8 millions de patients ; 587 effets indésirables ont été rapportés chez 276 patients dans le cadre de notifications spontanées ou d'essais cliniques.

Durant cette période, quelques ajouts ont été apportés à l'information de référence, en particulier la possibilité d'une élévation transitoire de la pression artérielle et des précisions sur le type de réactions allergiques : prurit, œdème de Quincke.

3.3. Conclusion

L'efficacité de MOVIPREP (PEG/Asc) a été réévaluée sur la base de deux études comparatives, l'une *versus* picosulfate de sodium/citrate de magnésium et l'autre *versus* macrogol/Bisacodyl. MOVIPREP n'a pas été différent de picosulfate de sodium/citrate de magnésium chez les 62 patients inclus. Le score de qualité de préparation colique selon Aronchick (critère principal d'évaluation) a été meilleur avec MOVIPREP qu'avec PEG+Bisacodyl (1,4 *versus* 1,75, $p=0,003$). Il y a eu plus d'adénomes détectés lors des coloscopies réalisées avec MOVIPREP qu'avec PEG/ Bisacodyl (39% *vs* 20% ; $p = 0,04$) et l'acceptabilité de la préparation n'a pas été différente entre MOVIPREP et PEG/Bisacodyl. Cependant, ces résultats sont à interpréter prudemment du fait des limites méthodologiques de l'étude (faible effectif, simple aveugle) et du choix d'un critère non clinique pour le critère d'évaluation principal.

Le profil de tolérance n'a globalement pas changé depuis la précédente évaluation par la Commission.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le service médical rendu reste inchangé par rapport à l'avis du 23 septembre 2009, à savoir important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

MOVIPREP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour la préparation à la réalisation d'une endoscopie digestive.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La place de MOVIPREP dans la stratégie thérapeutique reste inchangée par rapport à l'avis du 23 septembre 2009.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Les recommandations de la Commission restent inchangées par rapport à son avis du 23 septembre 2009.