



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. PLENVU – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne ne quitte la salle.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Nous accueillons le professeur Bigard expert pour PLENVU, médicament vu maintenant. [REDACTED], chef de projet, va d'abord présenter la situation.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Il s'agit de la demande par le laboratoire d'origine de prise en charge de PLENVU. PLENVU est indiqué chez l'adulte dans le lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre.

PLENVU se présente sous la forme d'une poudre pour suspension buvable pour lavage colique et associe des laxatifs osmotiques : le macrogol 3350 (polyéthylène glycol ou PEG), le sulfate de sodium et des doses élevées d'acide ascorbique. Cette formulation vise à réduire la quantité à ingérer de liquide. Le mode d'emploi proposé est le suivant : chaque dose (il y en a deux) doit être administrée avec 500 ml d'eau et on doit ensuite proposer aux patients après chaque dose d'avaler au moins 500 ml de liquide clair additionnel. Cette préparation peut être prise soit en deux fois (prise fractionnée avec pause nocturne), soit en prise unique.

PLENVU est une préparation colique à base de PEG. Il y a d'autres médicaments dans cette indication à base de PEG et d'autres préparations coliques avec des principes actifs et des mécanismes d'action différents. Il y a de nombreux comparateurs : les solutions à base de PEG, les produits à base de phosphate de sodium et ceux à base de picosulfate de sodium et citrate de magnésium.

Pour rappel, une préparation colique insuffisante est une cause de mauvaise qualité de l'examen et est liée à un moindre taux de détection, notamment des adénomes, et plus de cancers d'intervalle. L'enjeu est important pour le patient et en termes de santé publique. On peut considérer qu'actuellement, le besoin médical est couvert par les préparations coliques. Néanmoins, on peut imaginer une amélioration provenant d'une réduction des effets indésirables et d'une réduction de la quantité de liquide à absorber, puisque ce n'est pas très agréable pour le patient.

Je vais être succinct pour laisser la parole aux experts qui vont largement commenter les résultats. Le laboratoire a un dossier clinique conséquent. Ce dossier clinique présente trois études de phase III randomisées comparatives en simple aveugle. Ce sont des études dont l'objectif initial était de démontrer la non-infériorité avec la possibilité de tester la supériorité.

Les comparateurs retenus dans ces études sont tous cliniquement pertinents. Pour une des études, il s'agit de MOVIPREP également commercialisé par le laboratoire et également à base de PEG, administré à raison de 3 à 4 l contrairement à ce produit dont le volume d'administration est réduit. Le deuxième comparateur dans la seconde étude était IZINOVA, un trisulfate, et le troisième était CITRAFLEET. Ce sont trois médicaments commercialisés en France, trois comparateurs cliniquement pertinents.

Il y a les deux critères principaux de jugement : la qualité de la préparation colique globale évaluée selon une échelle acceptable et la qualité de préparation du côlon droit, avec même échelle, l'évaluation se faisant par endoscopiste mais avec une relecture centralisée.

Sur la borne de non-infériorité, il y a un argumentaire. Il y avait les quatre critères de jugement secondaire : la proportion de patients pour lesquels on détectait au moins un adénome sur le côlon droit, la proportion de patients pour lesquels on détectait un adénome sur l'ensemble du côlon, la proportion de patients avec au moins un polype dans le côlon droit et la proportion de patients pour lesquels on détectait au moins un polype sur l'ensemble du côlon. Ce sont des critères secondaires qui ont été gérés en tenant compte de la possibilité de faux positifs, liés à la multiplicité des tests. Il y a une gestion appropriée du risque alpha faite pour les six critères de jugement et par l'analyse non-infériorité/supériorité.

Globalement, nous pouvons considérer que la non-infériorité est établie par rapport aux produits de comparaison. Des nuances seront soulignées par les experts. Sur les effets indésirables, globalement, on a davantage de troubles digestifs par rapport aux comparateurs dans les trois études sous PLENVU.

La question sur laquelle vous allez notamment devoir discuter, c'est l'intérêt ou pas de réduire le volume de liquide ingéré par le patient, sachant que des risques existent. Je fais écho à une communication de l'ANSM de novembre 2018. Suite à une enquête de pharmacovigilance, l'ANSM a rappelé qu'il est particulièrement important de prendre en compte et le risque allergique et le risque de désordres hydroélectrolytiques ayant comme conséquence potentielle des décompensations cardiaques avec œdème aigu du poumon, des troubles du rythme ou des troubles neurologiques tels que des convulsions. L'ANSM indique les populations les plus à risque de présenter ces effets indésirables : personnes âgées, patients ayant des antécédents cardio-respiratoires, patients insuffisants rénaux ou à risque de désordres hydro-électrolytiques, notamment ceux qui reçoivent des diurétiques. Par ailleurs, ce rapport met également en évidence un risque de mésusage.

Si vous êtes d'accord, avant de passer la parole aux deux experts, le Professeur Bigard et Luc Blondon, je voudrais rappeler que ce sont des études de non-infériorité proposées. Pour rappel, l'infériorité, cela signifie une perte d'efficacité acceptable mais consentie. En principe, il y a un bénéfice en contrepartie. Il peut porter soit sur une amélioration de la tolérance, soit sur une amélioration de l'acceptabilité. Dans le cas présent, l'acceptabilité a été évaluée à titre exploratoire dans les études disponibles.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous vous cédon la parole pour votre avis d'expert.

M. le P^r BIGARD.- Je ne reviens pas sur l'intérêt de la coloscopie dans le dépistage du cancer colorectal et surtout des lésions cancéreuses. C'est un cancer fréquent : 43 000 cas même s'il n'augmente plus. C'est un bon pronostic quand c'est pris assez tôt.

PLENVU a eu l'AMM par procédure décentralisée. Le Royaume-Uni était pays rapporteur. C'est soumis à prescription médicale obligatoire comme toutes les préparations coliques par voie orale depuis octobre 2018. Donc c'est quand même intéressant.

Je ne détaille pas les essais d'efficacité. Pour la non-infériorité, nous avons ce que nous voulons : MOVIPREP comme comparateur dans un essai de 849 patients, IZINOVA dans un essai de 621 patients, CITRAFLEET avec 515. Nous avons beaucoup de patients. On a utilisé une échelle qui a été mise au point par le laboratoire il y a quelques années mais qui est validée. Ce n'est pas celle de Boston dont se servent les endoscopistes, mais il y a eu une relecture centralisée avec l'échelle de Boston qui donne des résultats tout à fait comparables.

L'essai le plus intéressant, c'est l'essai MORA. Le comparateur est MOVIPREP, qui est actuellement la préparation la plus utilisée en France. On a à peu près les mêmes résultats. Il y a une non-infériorité pour la détection des polypes, des adénomes, et l'observance est élevée et non différente pour les trois groupes. C'est important de voir si on a un produit mieux accepté. Là, l'observance n'était pas différente, de même que l'acceptabilité jugée dans l'essai.

L'essai NOCT, avec le trisulfate, IZINOVA, donne aussi une non-infériorité.

L'essai DAYB, avec CITRAFLEET, donne une non-infériorité.

Pendant longtemps, on disait que les cancers du côlon droit sont peut-être des cancers de novo qui viennent sur la muqueuse et non des polypes comme sur le côlon gauche. Et on s'est aperçu que si on regardait bien le côlon droit, on voyait des lésions planes, des polypes festonnés que l'on ne voyait pas avec des endoscopes de qualité moyenne il y a 10 ou 15 ans. Probablement que la plupart de ces cancers viennent sur des lésions adénomateuses avant, que nous avons du mal à voir.

Les lésions du côlon droit doivent être bien préparées. Ce n'est pas facile de bien préparer un côlon droit. Quand nous regardons la préparation colique de haute qualité, dans le côlon droit, dans les groupes, nous avons avec le CITRAFLEET 4,4 % dans le groupe PLENVU et 1,2 % dans le groupe CITRAFLEET, donc très faiblement ; les taux pour PLENVU pour l'essai MORA, 31 % et 38 % pour le comparateur ; et 35,9 % pour l'essai NOCT.

Cela dépend essentiellement de l'heure de la préparation. Actuellement, en France, on se sert de préparation avec une prise notamment le matin qui permet de nettoyer le côlon droit. Si vous prenez la veille, vous ne mangez pas le matin, mais votre femme et les enfants le font, cela fait contracter l'intestin et vider un peu le contenu du grêle et il y a du liquide dans le côlon droit. Cela explique ces différences très importantes, entre 4 % et 31 %, de bonne préparation du côlon droit.

Je crois que l'on a des arguments convaincants pour la non-infériorité de PLENVU par rapport aux comparateurs MOVIPREP, IZINOVA et CITRAFLEET.

Le plus intéressant, ce sont les données de tolérance. Ils les ont poolées : 1528 patients, 524 qui ont reçu PLENVU, soit en dose fractionnée avec pause nocturne (524) soit en dose unique la veille ou le jour de l'examen (504).

Les vomissements et les nausées ont été plus fréquents avec PLENVU (5,2 % et 5,4 %) qu'avec MOVIPREP (1,1 % et 3,4 %), MOVIPREP étant le produit le plus proche de PLENVU, c'est-à-dire un produit plus dosé que les solutions isotoniques mais moins dosé que PLENVU ou avec IZINOVA (2,5 et 1,9 %) et CITRAFLEET (3,7 et 0 %).

Il y a eu 18 cas de déshydratation signalés dans la cohorte de 1028 patients. 16 avaient reçu PLENVU.

Quand on regarde les examens de laboratoire, on retrouve une hypernatrémie supérieure à 145 mmol/l le jour de l'examen chez 26 % des patients ayant reçu PLENVU en prise fractionnée et 11,7 % en cas de prise unique, et 0 % chez MOVIPREP. Ils disent qu'elle disparaît trois jours après, mais il peut se passer des choses pendant ces trois jours, sans traitement particulier (il suffit que les gens s'hydratent).

Il n'y a pas de mesure particulière. Il n'y a pas de suivi demandé au laboratoire. Le RCP cite la déshydratation et les troubles électrolytiques parmi les risques importants identifiés ainsi que les arythmies et l'insuffisance rénale parmi les risques importants potentiels. La déshydratation et les troubles électrolytiques, c'est parmi les risques importants identifiés.

Les données de tolérance montrent le risque de déshydratation que l'on pouvait pressentir du fait du caractère très hypertonique de PLENVU.

Quelle est la prise en charge habituelle actuellement pour une coloscopie en France ? On peut se passer sur l'enquête de la SFED de 2017 qui notait que les préparations à base de PEG étaient le plus utilisées, avec en premier lieu le MOVIPREP (34 %), les solutions isotoniques (25 %) et les laxatifs puissants : le picosulfate de sodium (18 %) et le trisulfate (11 %) récemment commercialisé. Les phosphates qui ont donné des accidents rénaux ne sont quasiment plus utilisés. C'était 5 % en 2017 et cela doit être proche de 0.

La préparation était bonne. Avec l'échelle de Boston, pour un score supérieur à 7 (bonne préparation), c'est 84 % des cas. Les gastro-entérologues se sont équipés d'une pompe de lavage. Nous sommes dans le trivial absolu, mais cela lave. Avec cette pompe, vous projetez de l'eau dans le côlon droit. Vous avez quelques résidus sur la muqueuse. Vous projetez de l'eau un peu sous pression et cela vous lave. Vous aspirez et cela nettoie très bien la muqueuse. Avec une préparation non optimale, il faut la pompe de lavage. En 2017, dans 65 % des coloscopies, la pompe de lavage était utilisée. Maintenant, presque tous les gastro-entérologues sont équipés.

La préparation insuffisante était la cause d'échec dans seulement 0,9 % des coloscopies. Ce n'est pas un problème majeur actuellement de préparer un côlon correctement.

On fait des coloscopies en France avant midi. Il n'y a pas beaucoup de besoins non satisfaits sur 1,4 million de coloscopies faites en France.

Nous pouvons chercher à accepter la quantité de liquide à absorber, l'acceptabilité. PLENVU est une préparation à base de polyéthylène glycol et d'acide ascorbique. Je suis revenu sur l'histoire de la coloscopie qui a commencé au début des années 70. Avant, pour les lavements barytés, nous avions des préparations, des laxatifs, des lavements évacuateurs. On glissait la baryte entre des résidus fécaux et on disait : « Ça va. Il n'y a pas de trognon de pomme. Il n'y a pas de cancer du côlon. »

En coloscopie, ce n'était pas possible. On a fait des grands lavements à l'eau, c'était assez mal supporté et pas très efficace pour le côlon droit. On est passé à la voie antérograde avec des liquides salins (les jambes gonflaient) et des préparations à base de mannitol, qui étaient des préparations sucrées. La croyance était : un côlon bien préparé, il n'y a pas de résidu, il n'y a pas de risque explosif lorsque vous faites une polypectomie.

Le standard mondial était le mannitol à 4 % et 4 l la veille de l'examen. Cela préparait bien et c'était assez bien supporté. Il y avait pas mal de liquide, mais c'était sucré, donc ce n'était pas mal. Il y a eu des accidents d'explosion du côlon lors de polypectomies montrant que même un côlon parfaitement bien préparé pouvait contenir du gaz explosif, car le mannitol fermentait. Personne n'avait pensé à ça. Cela fermentait. Cela donnait de l'hydrogène, éventuellement du méthane. Quand il y a 5 % de gaz potentiellement inflammable et explosif et de l'oxygène, que vous apportez en pressant sur le bouton et en envoyant de l'air pour gonfler le côlon, c'est de l'oxygène 21 %, donc nous sommes largement au-dessus des 5 %. Il y a des cas d'explosions coliques.

M. Fordtran, qui a donné son nom à une préparation en France, était rédacteur en chef de *Gastro-enterology*. Il travaillait pour une solution de mannitol et il voulait rajouter des électrolytes pour dire qu'il ne fallait pas d'échange. C'était un spécialiste des échanges intestinaux. Il faisait des études par des tubages intestinaux. Quand il a reçu le cas d'explosion colique (c'était un cas personnel que j'ai envoyé à la revue, malheureusement c'était un cas mortel), il a dit qu'il fallait remplacer le mannitol. Il a changé par le PEG dont il se servait dans ses essais chez les volontaires sains, parce que ce n'était pas absorbable ni métabolisable, donc cela servait de marqueur. Vous mettez dans le grêle et vous récupérez le PEG en dessous.

Il a été remplacé par du PEG avec des électrolytes. C'est une solution isotonique que vous pouvez le donner aux cardiaques. Vous pouvez leur faire boire 4 l, ils ne se prennent pas 1 g, leur bilan électrolytique ne bouge pas. Ce n'est pas très bon, c'est un peu salé et c'est en grande quantité.

On peut faciliter par des laxatifs les jours précédents, si les gens sont constipés. Il y a des petits moyens.

Un progrès était de montrer que de donner deux fois deux litres (deux litres la veille et deux litres le matin) était plus efficace et mieux toléré.

Les laboratoires toujours à l'affût de nouveautés qui peuvent apporter le marché, se sont dits qu'ils allaient faire plus fort que fort et qu'ils allaient faire des solutions hyperosmotiques. C'est MOVIPREP. Dans une solution iso-osmotiques, il y a 59 g de PEG. Le MOVIPREP, il y en a 100 g. Ils ont ajouté de l'acide ascorbique et de l'ascorbate de sodium (4,7 g et 5,9 g) qui augmentent l'osmolarité en saturant rapidement l'absorption.

Le XIMEPEG : 104 g de PEG, sans ascorbate de sodium.

Ces préparations trois litres n'induisent pas de déshydratation. Bien sûr, il y a un peu de liquide qui va venir du patient, mais ça n'induit pas de déshydratation. En revanche, comme il n'y a pas de preuve de supériorité en termes d'efficacité ou d'acceptabilité, la Commission de la Transparence avait donné un SMR important à ces préparations avec une ASMR V, puisqu'il n'y avait pas de meilleure acceptabilité.

PLENVU est une solution très hypertonique. Le PEG passe de 59 g à 200 g, donc deux fois la concentration de MOVIPREP. Pour la quantité d'acide ascorbique, on n'a pas multiplié par 4 mais par 10, donc 48 g. Nous sommes très hyperosmotiques. On n'en sait pas plus, car il n'y a pas d'essai sur le volontaire sain pour voir ce que cela donne comme cela été fait avec les solutions isotoniques. C'est facile à faire. Nous pouvons faire boire cela des volontaires sains, recueillir leurs selles et voir ce qui se passe dans leur sang.

Quand nous disons que MOVIPREP, c'est une préparation deux litres, c'est deux litres + un litre, soit trois litres. Là, c'est une solution un litre, c'est une solution un litre + un litre, deux litres. Mais au moins un litre doit venir du patient. Pour préparer correctement le côlon, il faut probablement un flux d'environ trois litres au niveau de la valvule.

En France, les coloscopies sont réalisées sous anesthésie générale. Ce n'est pas le cas dans beaucoup de pays où il y a une sédation. Pour une anesthésie générale, les recommandations de la société des anesthésistes et réanimateurs sont : dernière prise d'associations de coloscopies au moins trois heures avant, dernière prise d'eau au moins deux heures avant l'examen. Pendant ce temps-là, vous n'allez pas vous hydrater, alors que si vous n'avez pas d'anesthésie vous pouvez vous hydrater jusqu'à 10 minutes.

En plus, ce n'est pas donné avec un flacon. On dit qu'il faut boire de l'eau, mais il n'y a pas de flacon doseur comme dans d'autres préparations. Il n'y a pas de restriction dans l'AMM chez les personnes âgées. On dit qu'il vaut mieux corriger une déshydratation avant l'administration de PLENVU. Je pense que c'est une bonne précaution.

L'intérêt du produit n'apparaît pas clairement pour moi, car sans apporter la preuve d'une meilleure efficacité et d'une meilleure acceptabilité, il fait courir des risques de déshydratation, notamment chez les sujets âgés ou fragiles, avant une coloscopie réalisée en France sous anesthésie générale dans 90 % des cas.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour votre rapport clair. Hugues va nous parler de ce dossier aussi.

M. le D^r BLONDON.- Comme vous l'avez sans doute lu dans mon rapport, je partage totalement l'avis de M. Bigard. Dans une situation où il y a un besoin déjà bien couvert, le PLENVU n'a pas démontré de supériorité par rapport à ses comparateurs. D'ailleurs, il faut noter qu'il n'a pas été testé contre les solutions de PEG classiques. Il n'a pas démontré de supériorité en termes d'efficacité. Comme l'a relevé M. Bigard, on peut même noter qu'en prise la veille, pour l'une des prises recommandées par l'AMM, le taux d'efficacité est totalement insuffisant, puisque les taux attendus sont supérieurs à 90 %, et que dans le côlon droit, nous avons 4 % d'efficacité. Dans l'une des modalités de l'AMM, clairement, nous sommes très en dessous des attendus.

Pas de supériorité non plus en termes de tolérance ou d'acceptabilité, ce qui était un peu la motivation de la réduction du volume de la préparation. Mais surtout, nous avons un signal très clair en faveur d'un risque important : un risque de déshydratation (il y a 4 % de déshydratation clinique, si mes souvenirs sont bons) et de trouble de désordre hydroélectrolytique. Dans une des études, il y a 39 % d'hypernatrémies suite à la prise du produit. C'est considérable. Ces hypernatrémies, c'est un signe d'une déshydratation intracellulaire et probablement extracellulaire importante.

J'ajoute que ces événements indésirables ont été observés sur une population sélectionnée, puisque la population des études éliminait les patients avec cardiopathie sévère ou insuffisance rénale significative et également pour ce qui concerne l'efficacité, éliminait les patients trop constipés.

Nous pouvons ajouter, comme l'a souligné M. Bigard, que probablement ces événements indésirables et ses désordres hydroélectrolytiques étaient attendus par ce mécanisme d'action de cette préparation qui a un pouvoir osmotique considérable, plus important que les autres produits comparables avec une réhydratation nettement inférieure et probablement insuffisante. Nous touchons aux limites de la diminution de la quantité de boisson à donner en même temps que la préparation.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup, Hugues, pour cet avis en totale concordance avec ce qui vient d'être dit par l'expert externe.

M. le P^r BIGARD.- J'ajoute que la population moyenne des coloscopies est de 55 ans dans les essais. C'est quand même assez jeune. Souvent, pour les préparations les moins dosées, on se dit que les patients âgés ont du mal à boire, et on va leur donner. Il ne faut pas faire cela. Mais, sur un patient de 80 ans qui a du mal à boire, on aura tendance à donner. Chez les patients vraiment difficiles, il vaut mieux mettre une sonde naso-gastrique, même si c'est choquant, et passer tranquillement le liquide isotonique et ne pas faire courir de risques aux patients.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je voudrais revenir sur le fait que c'étaient des études de non-infériorité, ce qui est toujours, sinon suspect, disons, un rang de moins que les études de non-infériorité.

Un des aspects importants dans les études de non-infériorité, c'est la discussion de la marge. Je voulais voir si nous pouvons avoir de l'information sur la pertinence des marges de non-infériorité utilisées dans ce contexte.

[REDACTED], pour la HAS.- La marge retenue, c'était 10 %. Le laboratoire indique que c'est en se fondant sur les résultats d'études précédentes. Pour rendre de compte des résultats, il y avait six critères de jugement. Le laboratoire a bien fait les choses. Ils ont testé dans la population en per protocole et la population en intention de traiter modifiée. J'ai fait le choix de présenter la population en intention de traiter modifiée. Avec les deux rapporteurs, nous avons demandé au laboratoire de nous présenter les résultats dans les deux populations. Tout cela est correct.

Sur la marge, je suis d'accord. Nous n'avons pas beaucoup d'éléments pour juger de sa pertinence. C'est une perte consentie de 10 % en pratique. Dans les essais, notamment par rapport à un comparateur, comme le rappelait Hugues Blondon, les résultats sont très en dessous de ce qui était attendu selon les recommandations des experts.

Une fois il y a la supériorité qui sort contre MOVIPREP sur un critère, mais la non-infériorité n'est pas démontrée par rapport à un autre des comparateurs sur des critères pertinents qui sont la détection des adénomes, etc. Bon an mal an, les experts ont considéré que la non-infériorité était globalement établie vu le programme de développement, le nombre de patients inclus, avec des réserves sur la transposabilité. Du coup, ils se sont plus concentrés sur le profil de tolérance et sur le rationnel de développement et ce qu'il pouvait entraîner comme avantages et inconvénients. Avantage : pas d'intérêt en termes d'acceptabilité. Inconvénients : vous les avez sous les yeux : des hypernatrémies, des déshydratations prévisibles et déjà observées dans les populations (je ne sais pas si je peux dire cela) « faciles à préparer ».

M. le P^r GUEYFFIER.- Les 10 %, c'est en absolu, quel que soit le critère utilisé (par exemple, la détection des adénomes) ? Accepter une perte de 10 % de détection des adénomes, c'est parfois complètement aberrant.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai cherché et c'est ce que j'ai retrouvé dans les rapports d'étude.

M. le D^r BLONDON.- J'ajouterai que les critères secondaires ont été hiérarchisés, ce qui est méthodologiquement satisfaisant, mais qu'en revanche, cette hiérarchisation est un peu curieuse. Le premier critère, taux de détection des adénomes dans le côlon droit, n'est pas le critère de qualité des coloscopies habituellement recommandées. Le critère habituellement recommandé en premier, c'est le taux de détection des adénomes sur l'ensemble du côlon. Dans ce cas, il est en troisième position dans l'ordre hiérarchique, ce qui n'est pas très logique.

M. LE PRÉSIDENT.- Précision importante.

M. le P^r GUILLOT.- Ma question va dans ce sens. Le laboratoire a l'air de dire qu'ils sont très performants sur la détection des adénomes. Quant au regard des résultats des études, selon les

études, parfois c'est un peu supérieur mais très peu. N'est-ce pas le bon critère d'évaluation plutôt que de savoir si la préparation est bonne ou non ? Si on fait une coloscopie, c'est pour dépister des anomalies et pas pour regarder si le côlon est joli.

Là-dessus, ils n'ont rien démontré du tout, ni non-infériorité ni supériorité.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à l'ANSM au sujet du mésusage. Je crois que l'ANSM s'est emparée de ce problème.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Au cours de l'enquête de pharmacovigilance initiée en 2017 pour les préparations coliques, passées en CTPV en 2018, nous avons des données de mésusage : des troubles hydroélectrolytiques qui apparaissaient notamment dans des cas de mésusage. C'était identifié au moment de l'enquête.

M. LE PRÉSIDENT.- Quel type de mésusage ?

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Je n'ai pas plus d'information.

M. le P^r BIGARD.- Le mésusage, c'est la constipation. Cela marche ! Il y a des gens qui prennent un litre tous les jours.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Suite à cette enquête de pharmacovigilance, il y a eu un point d'information, mais surtout, nous avons passé les produits en PMO (prescription médicale obligatoire) pour réduire ces risques.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. S'il n'y a pas d'autres questions, nous allons délibérer entre nous.

Merci.

(L'expert quitte la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Le dossier a été bien présenté et de façon concordante par les deux experts. Avez-vous des questions supplémentaires ?

(Réponse négative)

Autant au plan méthodologique, le laboratoire a convenablement fait son étude avec des critères recevables, autant vu les points soulevés, c'est-à-dire la couverture du besoin et le fait que le produit ne répondait pas à ce que nous pouvons attendre en termes d'efficacité et présentait un risque, notamment un risque de déshydratation non anodin, il semblerait que le produit ne réponde pas à ce que nous pourrions en attendre.

Y a-t-il une remarque ?

(Réponse négative)

Nous passons au vote si vous voulez bien.

Le laboratoire demande un SMR important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme c'est une SMR insuffisant à l'unanimité, nous proposons de l'adopter le 4 septembre pour stabiliser la rédaction. La prochaine CT est dans une semaine.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

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