



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 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 – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer à l'audition. Nous allons chercher M^{me} Simonin.

(Les représentants de Norgine Pharma entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Nous allons réétudier le dossier PLENVU et je cède la parole à [REDACTED], chef de projet.

[REDACTED], **pour la HAS.**- La Commission a rendu un avis le 4 septembre 2019 pour la demande de prise en charge de PLENVU, poudre pour suspension buvable à base de macrogol, d'électrolytes et d'acide ascorbique/ascorbate sodique. C'est un laxatif osmotique indiqué chez l'adulte dans le lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre.

La Commission a rendu un avis défavorable à la prise en charge dans l'indication au regard des alternatives disponibles. Elle a considéré que PLENVU n'était pas susceptible d'avoir un ISP.

Concernant la place à stratégie thérapeutique, la Commission a considéré qu'il n'y avait pas d'intérêt pour effectuer le lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre avec PLENVU dans la mesure où il existe de très nombreuses alternatives et dans la mesure où d'une part les résultats des études cliniques avaient principalement montré la non-infériorité de PLENVU par rapport à ses trois comparateurs cliniquement pertinents (MOVIPREP dans une étude, IZINOVA dans l'autre et CITRAFLEET dans la troisième) dans une population très sélectionnée (notamment au regard de l'âge des patients inclus ou de la non-inclusion des patients les plus à risque de complications) ce qui interrogeait sur la transposabilité des résultats à la pratique clinique courante. Le deuxième élément qui était mis en avant, c'était l'absence de supériorité démontrée versus ces comparateurs sur le lavage colique que ce soit en termes de qualité de la préparation de l'ensemble du côlon ou de détection des adénomes. Ensuite, il y avait un taux d'efficacité qui avait été relevé très faible en termes de qualité de lavage du côlon qui avait été observé dans l'étude versus CITRAFLEET en prise unique la veille, sachant qu'il y a plusieurs modalités possibles d'administration de ce produit. Avec cette modalité, les résultats n'étaient pas très bons dans cette étude. Il y avait également l'absence de démonstration d'un avantage en termes d'acceptabilité par rapport aux comparateurs. Pour rappel, PLENVU par rapport à MOVIPREP, se caractérise par une réduction des liquides à absorber : deux litres pour PLENVU, trois litres pour les comparateurs hyperosmolaires ou quatre litres pour ceux qui sont iso-osmotiques. Surtout, il y avait un signal en faveur d'un risque majoré de troubles hydroélectrolytiques potentiellement graves avec notamment un risque de déshydratation et d'hypermnatémie (jusqu'à 39 % dans les groupes ayant reçu PLENVU) et d'effets indésirables digestifs (notamment des nausées et des vomissements), et enfin l'absence de comparaison aux autres préparations coliques de référence à base de macrogol. Sur la base de tous ces éléments, la commission avait considéré qu'il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour PLENVU, sachant que le besoin était déjà couvert.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Après ce rappel nous vous passons la parole.

M^{me} le D^r LEURS (Norgine).- Merci. Je vous remercie de nous donner l'opportunité de présenter nos commentaires sur cet avis.

En tant que directeur médical Norgine est responsable de la pharmacovigilance, je vais donner un éclairage sur les points techniques du dossier. Je remercie le Professeur Xavier Dray qui nous accompagne aujourd'hui. C'est un gastro-entérologue qui pratique des coloscopies tous les jours, qui est le responsable du centre d'endoscopie digestive à l'hôpital Saint-Antoine qui va donner son avis de clinicien sur ce dossier.

Nous avons donc entendu l'avis de la Commission de la Transparence. Nous avons étudié avec attention. Nous avons répondu un certain nombre de points déjà par écrit la semaine dernière. Aujourd'hui, compte tenu de cet exercice contraint et que le temps est très limité, nous allons donc ne nous concentrer que sur les points les plus importants, mais bien entendu, à l'issue de la présentation, nous sommes à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.

Je commence par vous donner nos commentaires sur les remarques concernant l'efficacité, le choix du comparateur à base de macrogol, appelé aussi le PEG, et concernant la transposabilité des résultats et la tolérance de PLENVU. Puis le Professeur Dray donnera son avis sur le besoin non couvert dans le domaine de préparation colique sur la pratique de la coloscopie (comment sécuriser le parcours du patient) et sur l'intérêt et la place de PLENVU dans l'arsenal thérapeutique disponible.

Concernant l'efficacité de PLENVU, ce produit a fait l'objet d'un développement extrêmement important. Il faut dire que chez Norgine nous avons une grande expérience dans ce domaine. Nous avons déjà un produit à base de PEG quatre litres et du PEG trois litres, MOVIPREP. Après les études « proof of concept », chez les volontaires sains, nous avons réalisé ce programme de trois essais cliniques randomisés avec la relecture centralisée des vidéos, réalisés en Europe, y compris en France et aux États-Unis.

L'ensemble de ces trois études nous fournit une haute qualité de démonstration en termes d'efficacité, d'autant plus que nous avons utilisé les comparateurs qui sont aujourd'hui les standards de soin, notamment en ce qui concerne MOVIPREP, dans l'étude MORA. En France, c'est la préparation colique la plus utilisée (plus de 35 % de part de marché) et aussi versus IZINOVA et CITRAFLEET, qui sont les faibles volumes en progression en termes d'utilisation.

Dans l'ensemble de ces trois études, nous avons les mêmes critères d'évaluation. C'était la quantité du lavage colique global sur l'ensemble du côlon. C'est un critère exigé par les guidelines, mais pour la première fois, nous avons étudié aussi la haute qualité du lavage colique sur le côlon droit. Pour la première fois dans ce programme de développement, nous avons étudié le taux de détection d'adénomes et de polypes, de même sur l'ensemble du côlon et le côlon droit.

Ce développement a été mené selon les guidelines européennes pour les préparations coliques. Le test de non-infériorité a été utilisé. C'est exigé par le développement dans les préparations coliques.

Dans les trois études, nous avons démontré la non-infériorité par rapport au comparateur. Même, nous avons démontré la supériorité dans l'étude versus MOVIPREP sur le côlon droit. Les gastro-entérologues savent que c'est la partie la plus difficile à laver. C'est aussi la partie du côlon ascendante où siègent 30 à 40 % des cancers colorectaux. C'est aussi une partie où siègent le plus souvent les cancers d'intervalle. Par cancers d'intervalle, nous entendons les cancers qui surviennent dans l'intervalle du temps entre les deux coloscopies. Par définition, ce sont des cancers que nous aurions pu éviter.

Concernant la transposabilité, en termes d'âge, la moyenne d'âge des patients dans les études PLENVU était de 55 ans. En effet, cette moyenne est inférieure de la moyenne des patients qui subissent la coloscopie en France, qui est plutôt de 59 ans.

Toutefois, toutes les tranches d'âge ont été représentées. Nous pouvons voir que les patients âgés de 45 ans ou plus représentaient 83 % des patients, ce qui tout à fait comparable et représentatif avec la population de dépistage qui se situe entre 50 et 75 ans.

Aussi, la Commission de Transparence a fait une remarque par rapport à la non-inclusion des patients ayant la constipation sévère ou une insuffisance cardiaque ou rénale sévère. Il faut dire qu'en termes de constipation sévère, les patients ayant une constipation sévère sont habituellement exclus de ce type d'étude. En pratique, il convient de traiter la constipation la semaine précédant la coloscopie et l'utilisation des laxatifs aurait pu interférer avec les produits à l'étude.

Concernant l'insuffisance cardiaque ou rénale sévère, le choix des critères de non-inclusion a été guidé par les mentions légales. CITRAFLEET et IZINOVA sont contre-indiqués chez les patients insuffisants rénaux ou cardiaques sévères. C'est une précaution et une mise en garde pour PLENVU.

Pour la tolérance et les troubles hydroélectrolytiques et les natrémies citées, la tolérance de PLENVU a fait l'objet d'une attention particulière dans ces essais. C'est pourquoi nous avons eu des bilans biologiques à chaque visite.

Sur le graphique, vous voyez les résultats de natrémie, des évolutions moyennes, dans les trois études, marquées en vert, violet et bleu et la moyenne est en jaune. Nous voyons les résultats à la baseline, avant l'inclusion, donc au moment de la randomisation, le jour de la coloscopie, trois jours après et une semaine après. Les visites de suivi de la tolérance n'ont pas été prévues exclusivement pour les troubles hydroélectrolytiques. Elles ont été prévues pour l'ensemble des données de tolérance.

En effet, les hypernatrémies étaient fréquentes, en moyenne 19 % avec des données allant de 5 à 39 % selon les études. Nous voyons que le jour de la coloscopie, après la prise du produit

hyper-osmotique, il y avait l'augmentation la plus importante. Toutefois, la majorité de ces variations étaient transitoires. Elles étaient de faible ampleur. C'était en moyenne 2 à 3 mmol/l. Sur le plan clinique, il n'y avait que quatre cas d'hypernatrémie qui ont été déclarés comme événement indésirable dans l'ensemble des trois essais. Même si nous avons constaté ces variations de natrémie dans nos études, parce qu'on les a suivies de très près, il n'avait pas de conséquence clinique ni en termes de pression artérielle avant, pendant et après en termes de coloscopie ni en termes de décision d'impact sur la réalisation d'anesthésie générale. Aucun patient n'a été récusé avec PLENVU. En pratique routinière, le parcours du patient est sécurisé avant, pendant et après la coloscopie. Le Professeur Dray va revenir sur ce point.

Concernant les cas de déshydratation, en effet, sur 1028 patients qui ont reçu PLENVU, il y avait 16 cas de déshydratation. Cela représente 1,6. La fréquence était de 0,4 à 3,1 % dans le groupe PLENVU. Toutefois, parmi ces 16 patients, seuls huit présentaient des symptômes associés, sept avaient une sensation de soif, un avait une sensation bouche sèche.

La majorité de ces effets indésirables étaient de sévérité plutôt faible (13 cas), trois cas modérés et aucun cas grave. Aucun de ces patients n'avait une hypotension avant, pendant ou après la coloscopie.

Dans les annexes de la présentation, nous avons envoyé les tableaux avec le récapitulatif des paramètres de ces patients en termes de natrémie, de kaliémie, de pression artérielle à l'inclusion, pendant et après la coloscopie, ainsi que les traitements associés afin que vous puissiez juger dans quel contexte et quels étaient les paramètres biologiques de ces patients chez lesquels on a observé des déshydratations.

Enfin, aujourd'hui, nous avons du recul sur le produit. En effet, PLENVU est commercialisé depuis novembre 2017, dans 15 pays, dont 14 pays européens et aux États-Unis depuis juin 2018. Sur cette période de deux ans, il y a plus 1,5 million de patients qui ont déjà utilisé PLENVU. Nous avons 1001 cas d'effets indésirables rapportés dans notre base de pharmacovigilance. Il y a peut-être une sous-notification de ces cas. Mais en France, chez Norgine, nous avons plus de 25 % des cas notifiés spontanément par les patients. Cela donne une idée de ces effets indésirables rapportés sur le profil de tolérance. Le plus intéressant, c'est la fréquence de cas de déshydratation et d'hypernatrémie. Il y avait 34 cas de déshydratation et quatre cas d'hypernatrémie qui étaient constatés sur ces 1000 cas d'effets indésirables déclarés. On n'a aucun décès, aucun signal de pharmacovigilance.

En conclusion, PLENVU a démontré son efficacité pleinement, selon les critères qui sont aujourd'hui exigés. Les études de non-infériorité sont les seules que nous pouvons réaliser dans ce domaine où le taux d'efficacité est de l'ordre de 80/90 %. Cela répond aux exigences. Sa tolérance était conforme au profil de ces produits. Le risque est encadré par le RCP. Il est suivi en termes de plan de gestion du risque. Aujourd'hui, nous avons plutôt des données d'utilisation en vie réelle tout à fait rassurantes.

Personnellement, je suis persuadée que le produit a sa place dans l'arsenal thérapeutique. Je laisse le Professeur Dray parler de ce point technique.

M. le P^r DRAY, pour Norgine.- Bonjour et merci pour votre accueil.

Je voudrais partager avec vous mon point de vue, celui que je crois être le point de vue de notre communauté de gastro-entérologue concernant la préparation colique, et le faire de façon axée sur la coloscopie de dépistage du cancer colorectal, puisque c'est l'indication emblématique, mais cela s'applique parfaitement à d'autres situations de coloscopie diagnostique ou thérapeutique.

Pourquoi axer le discours sur la prévention du cancer colorectal ? D'abord parce que la coloscopie est l'examen de référence dans le cadre de cette prévention. Et j'insiste sur le fait que, bien sûr, le rendement de la coloscopie dans cette démarche de santé publique est hautement dépendant de la qualité de préparation.

Vous pourriez vous dire qu'il y a des préparations, donc on n'a pas besoin d'autres. Ce n'est pas vrai. C'est d'autant moins vrai sur le produit dont nous discutons aujourd'hui que, de façon assez rare dans le genre de démonstration apportée, le produit a fait la preuve d'être associé à un taux de détection d'adénome supérieur à 25 %. Pour nous, c'est le jalon de qualité d'une coloscopie. Évidemment, le jalon de qualité d'une coloscopie n'est pas que dépendant de la préparation, mais aussi de l'opérateur, de l'endoscope utilisé. Il y a plein de paramètres qui entrent pris en compte. Jusqu'ici, il n'avait jamais été fait la preuve de ce critère, qui est un seuil de qualité de l'endoscopie en général et donc, finalement, comme facteur intermédiaire de sa préparation.

Sur les besoins de santé publique, rappelons très brièvement que le cancer colorectal est le troisième le plus fréquent, le deuxième le plus fatal, et que c'est 48 000 cas par an, 18 000 morts. Dans la demi-heure que vous consacrez à l'étude de ce dossier, en moyenne, une personne meurt d'un cancer colorectal en France. C'est un véritable enjeu.

Cet enjeu, il faut le mettre en regard du besoin de pratique clinique, de la demande des patients et de la demande des prescripteurs. 4 à 17 % des coloscopies sont mal préparées.

Évidemment, nous sommes très fortement incités par les autorités de santé de represcrire ces coloscopies mal préparées dans les trois à six mois qui suivent. C'est une recommandation de la Haute Autorité de Santé. Ces échecs de préparation et donc de dépistage font l'objet de recommandation par toutes les sociétés d'endoscopie (françaises, européennes, américaines, etc.).

À la lecture de ces recommandations, il y a d'abord un intérêt pour les petits volumes. Cet intérêt est intuitif. Il est toujours plus facile de boire un ou deux litres de préparation que d'en boire quatre. Puis, il est souligné la meilleure tolérance des PEG par rapport aux non-PEG. Ces deux recommandations sont assez mal articulées, puisqu'il y a jusqu'ici assez peu de produits de petit volume à base de PEG.

Enfin, ces recommandations soulignent le besoin de personnalisation des préparations pour une meilleure adhésion du patient à l'échelle individuelle mais aussi pour couvrir le besoin de santé

publique. Nous avons du mal à amener les patients vers le feet, la recherche de sang occulte dans les selles et puis la coloscopie quand il y a cette connaissance générale, cette représentation sociale, du fait que la coloscopie est un enfer du fait de la purge par quatre litres. Quand nous allons amener individuellement et même à l'échelle d'une population les patients à « la coloscopie, c'est une préparation à base d'un, deux ou trois litres », nous pensons que nous aurons une meilleure adhésion aux nécessités de dépistage.

Quelle est la pratique actuelle ? Vers où allons-nous ? Les PEG représentent 60 % d'utilisation. Le PEG à quatre litres a tendance à diminuer et celui à trois litres a tendance à augmenter en volume de prescription, car nous faisons confiance au PEG et que nous essayons quand même de réduire le volume. Inversement, pour les non-PEG, c'est-à-dire les produits de petit volume, leurs utilisations sont en hausse pour des raisons encore une fois de besoin de petit volume, mais nous rappelons qu'ils sont mal adaptés pour les patients à risque. Il y a eu un rappel de l'ANSM. Je partage l'expérience personnelle d'un mésusage. J'étais interne à l'époque. Nous avons prescrit du PEG à une patiente pour une préparation colique. Sa fille infirmière (mésusage) a préféré un phosphosodé qui donne des précipitations phosphocalciques dans les tubules rénaux. Cela a tué la patiente le lendemain. Il y a le rappel de l'ANSM de patients dialysés à vie suite à des préparations de petit volume non à base de PEG. Pardon, mais les produits sont sur le marché, remboursés, validés. Cela ne me paraît pas du tout raisonnable pour les phosphosodés au regard du dossier que l'on examine aujourd'hui.

De mon point de vue et globalement du point de vue de notre communauté, il y a un besoin identifié de PEG de petit volume pour faire de la concurrence à des non-PEG de petit volume et améliorer l'adhérence des patients.

La diapositive suivante est pour rapidement dire que le parcours des patients, notamment pour ce qui concerne la déshydratation, est extrêmement sécurisé. Il y a la consultation. C'est le Code de santé publique. Le gastro-entérologue doit choisir avec le patient le produit le plus approprié et voir les situations les plus à risque. Pour les sujets les plus à risque, le ionogramme sanguin peut être indiqué mais n'est pas obligatoire chez les patients qui ne sont pas à risque. Le jour de la coloscopie, il y a une visite préanesthésique qui ne doit pas être faite dans la salle d'endoscopie. C'est le code de santé publique. Le pouls et la tension sont mesurés avant même l'entrée du patient, avant même qu'il ait une perfusion.

Après, pour la coloscopie sous anesthésie générale, le patient est perfusé. Il y a une voie intraveineuse et peut être réhydraté s'il en a besoin. Pendant l'examen, il est étroitement monitoré pour le pouls et la tension. Après l'examen, en salle de réveil, il est à nouveau monitoré pour le pouls et la tension. Au moment où il se lève, on mesure le pouls et la tension couchés. On vérifie qu'il n'y a pas d'hypotension orthostatique. Pendant tout ce temps, le patient peut être réhydraté. Au moment de la sortie, on sert un petit-déjeuner et on réhydrate immédiatement le patient.

Ensuite, le patient sort à domicile accompagné, et le lendemain, il est rappelé ou reçoit un SMS pour s'assurer que tout va bien. Il y a un circuit extrêmement sécurisé. De mon point de vue, ce

circuit sécurisé est de nature à prévenir toute conséquence clinique d'un éventuel trouble hydroélectrolytique qui, pour moi, est sans commune mesure par rapport aux risques auxquels on expose les patients quand on prescrit par exemple des phosphosodés.

Cette balance inconvénients/avantages : nous avons listé ensemble les problèmes de tolérance. Ils sont identifiés et connus. À mon avis, ils sont encadrés et maîtrisés. Ils sont peu à risque de retentissement clinique. C'est mon point de vue. Au regard de cela, nous avons un produit qui devrait répondre à des besoins cliniques en élargissant le choix des préparations, en les faisant varier, en les adaptant aux patients, permettant une préparation colique de haute qualité. La démonstration sur le côlon droit est très importante pour la prévention du cancer colorectal. Cela démontre un taux de détection d'adénome supérieur à 25 %. À mon avis, cela contribue à répondre au mieux à un besoin de santé publique.

M^{me} le D^r LEURS (Norgine).- Au vu de notre présentation, le laboratoire demande un SMR important, une ASMR V et une place dans la stratégie thérapeutique pour PLENVU en tant que première préparation colique à base de PEG de faible volume.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour votre exposé. Vous avez rappelé l'intérêt du produit et les effets indésirables en précisant leur fréquence et leur sévérité. C'est important, car nous en avons beaucoup discuté en commission. Y a-t-il des questions ?

M. le P^r NIAUDET.- Vous avez montré dans une diapositive les variations de la natrémie chez les patients ayant reçu PLENVU, mais vous n'avez pas donné les variations dans les groupes contrôle ayant reçu d'autres types de préparation. Était-ce également effectué ? Si oui, quels étaient les résultats ?

Deuxièmement, quels sont les critères de déshydratation ? Vous dites qu'il y a un certain nombre de patients qui ont une déshydratation, quels sont les critères pour le dire ? Dans la dernière diapositive, je vois que le mode de surveillance, c'est le pouls, la pression artérielle, la tension artérielle en position orthostatique. À aucun moment, je ne vois la surveillance du poids. C'est un peu étonnant, quand nous parlons de déshydratation.

M^{me} le D^r LEURS (Norgine).- Pour répondre à la question, en effet, la natrémie a été suivie dans tous les groupes, y compris comparateurs. Le seuil de l'hypernatrémie avait été noté à 145 mmol/l. Tout ce qui dépassait a été compté. J'ai dit : quatre cas d'hypernatrémie sur le plan clinique. Dans les groupes comparateurs, nous avons un cas dans le groupe MOVIPREP. Cela a été suivi, mais le taux de natrémie était beaucoup plus faible. Il était plus faible en termes d'évaluation biologique, mais toujours est-il que le nombre de cas, comme je l'ai dit, est très limité. Il n'y a pas de répercussion des hypernatrémies évaluées par les bilans biologiques et des hypernatrémies constatées en clinique.

Après, pourquoi avoir observé des hypernatrémies ? C'est logique : dans la deuxième dose de PLENVU, nous avons une surcharge osmotique importante. C'est le gage de l'efficacité de ce produit.

Ces paramètres sont importants. Ils nous permettent de penser que sur le plan clinique, le risque est maîtrisé. Dans le RCP, nous pouvons voir que, chez les patients fragiles, âgés ou avec comorbidité, nous devons envisager la réhydratation des patients, nous devons envisager également les bilans électrolytiques avant la coloscopie. Après, que l'on ait des troubles de déshydratation, c'est un peu logique par rapport au produit. Quand nous donnons la préparation colique, nous nous attendons à avoir plus de 3 kg de selles. C'est l'objectif fixé lors de la préparation. Une préparation efficace donne plus de 3 kg de selles. La diarrhée est attendue. Il y a une déshydratation. Nous perdons les électrolytes...

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas ma question. Vous avez répondu : l'hypernatrémie est plus fréquente dans cette population.

M^{me} le D^r LEURS (Norgine).- C'est un fait.

M. le P^r NIAUDET.- Deuxième question : quels sont les critères pour parler de déshydratation ? Dans une diapositive, vous avez dit que certains ont soif, mais vous ne parlez pas du poids. Le critère de déshydratation, c'est des variations du poids. Comment définissez-vous une déshydratation ?

M. le P^r DRAY, pour Norgine.- Le Docteur Leurs me confirmera, mais dans les études qui ont été menées, le critère déshydratation était laissé au libre arbitre de l'investigateur qui cochant « déshydratation » ou pas. C'était un vrai problème. C'est pourquoi nous avons regardé les données qui concernent les critères objectifs. Vous avez raison de souligner pour le poids. Malheureusement, après une coloscopie, le poids est plutôt à la baisse du fait de la chasse colique. Ce n'est malheureusement pas très pertinent. En revanche, la soif qui est quand même le premier signe clinique est absent chez un patient sur deux qui est supposé déshydraté. La bouche sèche, c'est un patient sur 16 ou 18 qui est dans ce cas. Enfin, en termes de retentissement clinique et notamment de risque juste avant une anesthésie générale, on n'a aucune hypotension, aucune tachycardie, aucun signe objectif de déshydratation. Je veux bien croire qu'il y en ait quelques-unes, c'est logique sur le plan pharmacologique, mais en revanche, il n'y a pas de retentissement clinique et encore moins, à mon avis, de prise de risque de ce point de vue.

M. le D^r BLONDIN.- Je voudrais revenir sur des éléments d'efficacité et avoir vos commentaires sur trois points.

Tout d'abord, vous avez souligné à juste titre que le taux de détection des adénomes est un élément extrêmement important comme critère d'évaluation des préparations. C'est un critère de qualité de la coloscopie. Nous sommes un peu étonnés de voir que, finalement, ce critère n'est que le troisième par ordre hiérarchique dans les critères secondaires. C'est la première question.

La deuxième question, que je pose dans la suite, c'est que, sur ces critères de détection des adénomes, il faut noter que la non-infériorité n'a pas été établie par rapport aux comparateurs trisulfates. Je voudrais un commentaire de votre part dessus.

Le dernier point, c'est le taux de préparation extrêmement bas de 4 %, si mes souvenirs sont bons, du côlon droit lorsqu'il y a prise du produit en prise unique le soir. Ce n'est pas la prise recommandée, mais c'est quand même dans le RCP du produit.

Je voulais vos commentaires sur ces trois points, s'il vous plaît.

M^{me} le D^r LEURS (Norgine).- Je vais commencer par mes commentaires. En effet, ce n'était pas un troisième critère, le TDA, c'était un critère secondaire. Le premier critère d'évaluation, le critère principal, c'était le lavage colique entier. Nous sommes allés plus loin. C'est pourquoi il y avait deux co-critères avec la haute qualité sur le côlon droit. TDA arrive comme critère secondaire. Nous avons une analyse hiérarchisée. C'est avec les experts que se crée le protocole des études cliniques. C'est pourquoi, dans l'analyse hiérarchisée, le premier, c'était TDA sur le côlon droit, parce que c'est le point le plus sensible ; ensuite, TDA au niveau du côlon entier ; TDP, côlon droit. C'était l'approche.

M. le D^r BLONDON.- Oui, mais elle est étonnante. Le critère de qualité reconnu clairement, c'est le TDA et pas spécifiquement le TDA du côlon droit.

M^{me} le D^r LEURS (Norgine).- Aujourd'hui, de manière générale, pour les préparations coliques, le critère exigé, c'est la qualité du lavage colique au niveau du côlon entier. Les TDA ne sont même pas étudiés ni exigés. Si vous prenez le dossier de ZINOVA, nous ne les connaissons pas. Si vous prenez les dossiers de CITRAFLEET ou d'autres produits, PLENVU est le premier produit qui a étudié ce critère. C'est un choix. Nous aurions pu mettre le côlon entier ou le côlon droit, mais dans tous les cas, nous avons fait plus que ce qui est exigé dans le cadre du développement de ce type de produit.

Concernant la non-infériorité, de manière générale, c'est une approche qui est recommandée aujourd'hui dans ce domaine (la non-infériorité). Nous avons été extrêmement exigeants puisque nous avons mis la marge de non-infériorité à 10 % dans les trois études alors que c'était 15 % dans les études avec ZINOVA, de XIMEPEG évalué en automne 2018. Nous étions plutôt plus exigeants sur ce critère de non-infériorité à 10 %.

Après, vous dites : « OK, mais les résultats ne sont pas souhaitables quand nous prenons le produit la veille. » Je suis d'accord. Ce n'est pas absolument recommandé par les experts. Je suis absolument d'accord. Ce mode d'utilisation doit disparaître.

En France, aujourd'hui, 25 % de gastro-entérologues pour les 25 % de patients, sur 1,5 million de gastroscopies, c'est le régime utilisé. Si nous n'avions fait le programme de développement qu'avec le régime recommandé et le matin, puisqu'on peut l'utiliser, vous nous auriez dit : « Finalement, le programme ne correspond pas aux pratiques et vous ne donnez pas les résultats sur l'efficacité avec une prise la veille. »

Les résultats étaient plus bas. Je suis absolument d'accord. C'est connu que la prise unique la veille donne un moins bon résultat. Même quand vous regardez les résultats de l'étude, l'hypothèse de non-infériorité visait 90 % de succès dans l'étude versus MOVIPREP et l'étude

versus IZINOVA. Mais l'hypothèse d'emblée ne visait que 70 % de succès dans l'étude versus CITRAFLEET, car nous savons que ce type de prises donne de moins bons résultats, mais cela reste la pratique.

Là, nous avons eu des résultats de l'enquête 2019. Vous avez vu les résultats de ce qui est publié, enquête de la pratique 2017. Nous avons encore 25 % des patients recevant les prises exclusivement la veille. Aujourd'hui, la société française d'endoscopie digestive communique de plus en plus pour dire que le délai entre la fin de la préparation colique et la coloscopie est extrêmement important. Le délai doit être inférieur à cinq heures. La prise la veille ne le permet pas.

M. le P^r DRAY, pour Norgine.- Une précision minime. Le taux de détection des adénomes, c'est un jalon hyper important mais il ne mesure pas que la préparation colique mais aussi la qualité de l'endoscopiste, de l'endoscope... Il mesure beaucoup d'autres choses. Il me paraît incontournable qu'un produit qui prépare à la coloscopie soit mesuré sur une échelle de qualité de préparation à la coloscopie. Le TDA vient après.

C'est à 20 ans. C'est difficile à démontrer. Est-ce que 10 ou 20 ans plus tard, il y a des cancers d'intervalle ? Est-ce que nous avons « loupé » des polypes et des cancers lors de la coloscopie initiale ? C'est un chaînage. Mais cela démarre avec un critère de jugement principal qui doit être une échelle de qualité de préparation, et il me semble qu'elle est prouvée dans ces dossiers.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, nous vous remercions pour vos interventions.

(Les représentants de Norgine Pharma quittent la séance.) Y a-t-il d'autres remarques ?

M^{me} le D^r DEGOS.- J'ai une question à Patrick. Sait-il s'il y a eu des mesures de la natrémie aux millions de patients qui ont eu des coloscopies sous PEG ?

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas à moi qu'il faut poser la question. Mais elle a dit que dans les autres groupes où il y a aussi le PEG, il y avait peu de variation de natrémie. C'est surtout dans ce faible volume des solutions extrêmement hyperosmolaires.

M. le D^r BLONDON.- Nous avons les chiffres dans les données (dans les tableaux). Les chiffres d'hypernatrémie dans les groupes comparateurs, c'est moins de 1 % à chaque fois. Je peux les retrouver. C'est minime. Nous avons la comparaison.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, mais la fréquence des hypernatrémies, elle l'a donnée, mais il y a aussi l'importance de l'hypernatrémie. Cela me paraît vraiment extrêmement minime. Nous sommes d'accord. C'est important de le signaler et de le surveiller. Nous l'avons dit.

M. Le P^r MERCIER.- La qualité de cette audition est nettement en dessous des autres. Finalement, cela revient à dire : « C'est deux fois plus osmolaire, donc vous buvez deux fois moins pour le même résultat. Point barre. » Ça se termine par la dernière diapositive, en extra,

qui explique que c'est mieux toléré parce que la première dose a un goût de mangue et de l'autre de punch. Il n'y a rien de scientifique là-dedans.

M. LE PRÉSIDENT.- Je m'inscris en faux. Il y a eu plusieurs études qui au plan méthodologique tenaient la route.

M. Le P^r MERCIER.- Elles ne sont pas rapportées.

M. LE PRÉSIDENT.- Si, c'est dans le tableau. Il y a quatre études de non-infériorité. Pour un produit de ce genre, c'est méritoire.

M. le D^r BLONDON.- Il y a trois grosses études de non-infériorité qui grosso modo montrent la non-infériorité. Mais je pense que le problème des hypernatrémie n'est pas à la marge.

Il y a un problème avec ce produit qui est sans doute que, pour avoir une préparation colique satisfaisante, il faut trois litres de débit à travers le côlon et que la solution de réhydratation comprend deux litres. Par définition, les patients ont un déficit hydrique d'un litre, ce qui n'est pas le cas avec les autres. Je pense que l'hypernatrémie très fréquente est un reflet de cette déshydratation. On se fiche de l'hypernatrémie en elle-même, mais c'est le reflet de troubles hydroélectrolytiques potentiellement importants et nettement plus importants qu'avec les comparateurs bien établis.

Par ailleurs, boire deux litres plutôt que trois, c'est peut-être un avantage en termes de tolérabilité, mais cela mériterait d'être démontré, ce qui n'est pas le cas dans les études. Cela a été regardé dans les études et il n'y a pas de différence en termes de tolérabilité par rapport aux comparateurs.

M. LE PRÉSIDENT.- Sur l'efficacité et le taux de détection, qu'est-ce que tu en penses ?

M. le D^r BLONDON.- Comme je l'ai dit, mais ils n'ont répondu à aucune des questions que j'ai posées, sur le taux de détection des adénomes, les critères secondaires ont été hiérarchisés. En fait, le taux de détection des adénomes n'était que le troisième par voie hiérarchique des critères secondaires. Il y a eu, sur ce critère, la supériorité démontrée dans un cas, la non-infériorité dans l'autre et l'absence de non-infériorité contre un troisième comparateur. On ne peut pas exclure un taux de détection moindre par rapport à l'un des comparateurs, qui est le trisulfate. En gros, c'est pareil que les autres si on moyenne. Mais la non-infériorité n'est pas établie par rapport à l'un des comparateurs.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut voir. Je veux bien. Il n'y a pas un besoin majeur, puisqu'il y en a d'autres, mais ce n'est pas une raison pour écarter ce genre de produits. Cela n'a jamais été un de nos critères pour écarter un produit. C'est pourquoi j'insiste sur les résultats et sur la tolérance.

M. Le D^r BINARD.- Il a été évoqué l'idée qu'on avait été plus sévère avec celui-là alors que d'autres sur le marché étaient potentiellement plus dangereux. Je n'ai pas l'expérience, mais qu'en penses-tu ?

M. le D^r BLONDON.- Je crois qu'il fait référence au FLEET PHOSPHO-SODA qui n'a plus ce nom et qui n'est quasiment plus utilisé, car il donnait des néphrocalcinose. En revanche, le comparateur habituel, maintenant, c'est le MOVIPREP qui représente un bon tiers du marché et n'a pas ce type de risque et les PEG qui n'ont pas non plus ce type de risque.

M. LE PRÉSIDENT.- Avec une non-infériorité.

[REDACTED], pour la HAS.- Sur les comparateurs, c'est important. Sur la base de phosphate de sodium, que le laboratoire à juste titre considère comme n'étant pas des comparateurs cliniquement pertinents. Nous l'avons bien dit dans l'avis. Ce n'était pas propre à PLENVU. C'était précédemment.

C'est RECHOLAN (FLEET PHOSPHO SODA) et COLOKIT. Ils ne sont pas recommandés par les sociétés savantes. On ne les a pas considérés comme des comparateurs pertinents. C'est dit dans l'avis page 7. Ce ne sont plus des comparateurs cliniquement pertinents.

M. le P^r GUEYFFIER.- Elle donnait un chiffre de 1,8 million de prescriptions. Bigard dans le rapport évoquait un type de mésusage, la constipation. A-t-on une idée de la fréquence de ces mésusages ? Combien sont des préparations et combien sont de l'utilisation détournée ?

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison de poser la question. Nous nous attachons uniquement aux résultats des essais, mais je ne sais pas si nous avons des résultats complémentaires.

Je vous propose de passer au vote maintenant, sauf s'il y a une question. Ce produit avait un SMR insuffisant. Le laboratoire demande un SMR important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 7 voix

SMR insuffisant : 13 voix

Maintien du SMR insuffisant.

Je pense qu'il est l'heure d'aller déjeuner.

Nous nous retrouvons à 13 heures 45 assez précises pour une séance de travail, présentation d'Evamed.

Merci beaucoup.