

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 novembre 2014

IZINOVA, solution à diluer pour solution buvable

Boîte de 2 flacons avec pour chacun 17,510 g de sulfate de sodium anhydre, 3,276 g de sulfate de magnésium heptahydraté et 3,130 g de sulfate de potassium (CIP : 3400926995249)

Laboratoire IPSEN PHARMA

DCI	sulfate de sodium anhydre, sulfate de magnésium heptahydraté, sulfate de potassium
Code ATC (2014)	A06AD10 (laxatifs osmotiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Izinova est indiqué chez l'adulte dans le lavage colique, préalablement à toute intervention nécessitant un intestin propre (par exemple : visualisation de l'intestin lors d'une exploration endoscopique ou radiologique, ou intervention chirurgicale). »

SMR	Le service médical rendu par IZINOVA est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	IZINOVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le lavage colique, par rapport aux préparations coliques de référence à base de PEG.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place d'IZINOVA est celle des autres produits prescrits dans le lavage colique, préalablement à un examen endoscopique ou radiologique, chez les sujets adultes, en l'absence d'insuffisance rénale sévère ou cardiaque congestive et de troubles hydro-électrolytiques sévères.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 26 avril 2013 (procédure décentralisée, état membre de référence : France) ; Engagement dans le cadre de l'AMM : étude post-inscription, et résultats finaux de l'étude de phase IIIb/IV BLI800-440
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014 A Voies digestives et métabolisme A06 Laxatifs A06A Laxatifs A06AD Laxatifs osmotiques A06AD10 Sels minéraux en association
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité IZINOVA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. IZINOVA est une préparation à base de sels de sulfate pour lavage colique indiquée préalablement à toute intervention nécessitant un intestin propre.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« IZINOVA est indiqué chez l'adulte dans le lavage colique, préalablement à toute intervention nécessitant un intestin propre (par exemple : visualisation de l'intestin lors d'une exploration endoscopique ou radiologique, ou intervention chirurgicale). IZINOVA n'est pas un traitement de la constipation. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Adulte

Deux flacons d'IZINOVA sont nécessaires pour effectuer un lavage colique correct. Avant administration, le contenu de chaque flacon doit être dilué dans de l'eau, à l'aide du godet fourni, pour obtenir un volume total d'environ 0,5 litres. Pour chaque flacon, la prise doit être accompagnée, au cours des 2 heures suivantes, par l'ingestion supplémentaire de 1 litre d'eau ou de liquide clair.

Les liquides clairs autorisés sont : l'eau, le thé ou le café (pas de lait ou de crème), les sodas gazeux ou non, les jus de fruit sans pulpe (sauf ceux de couleur rouge ou violette), le bouillon ou la soupe moulinée pour éliminer les morceaux solides.

Avant l'intervention, l'ingestion d'un volume total de 3 litres de liquide est nécessaire pour réaliser le lavage colique. Il est possible d'administrer ce médicament soit en prise fractionnée (sur deux jours, avec le premier flacon à prendre la veille au soir de l'intervention, et le second à prendre le lendemain matin), soit en prise sur une journée, comme décrit ci-dessous (voir Mode d'administration). Les modalités exactes et le rythme d'administration d'Izinova seront déterminés par le médecin.

Si le délai avant l'intervention le permet, le schéma d'administration en prise fractionnée sur 2 jours doit être privilégié par rapport au schéma de prise sur une journée. Le schéma d'administration en prise sur une journée peut être une alternative potentiellement utile.

Populations particulières

Personnes âgées

Globalement, il n'a pas été observé de différence en termes de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients au cours du développement clinique d'Izinova (voir rubrique 5.1). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Cependant, des précautions doivent être prises dans cette population à haut risque (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données suffisantes dans cette population. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Cependant, des précautions particulières doivent être prises dans cette population, comme dans toute population à haut risque. Izinova ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données suffisantes dans cette population. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, des précautions particulières doivent être prises dans cette population, comme dans toute population à haut risque.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Izinova dans la population pédiatrique (de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le lavage colique est un procédé consistant à nettoyer l'intestin en éliminant quasiment toutes les matières fécales, en vue de la réalisation d'un acte diagnostique (exploration endoscopique, radiologique) ou thérapeutique (exérèse de lésions précancéreuses ou cancéreuses, chirurgie). L'objectif du lavage colique est de permettre la meilleure visualisation possible de la muqueuse colique lors de la réalisation de ces actes. La qualité du lavage obtenu détermine la qualité des examens tant en termes de sensibilité que de spécificité et de valeur positive prédictive négative et positive. En effet, une mauvaise préparation comporte un risque établi de mauvaise détection des polypes. La préparation est donc un élément clé du diagnostic des pathologies coliques.

Il existe trois types de produits utilisés en France pour la préparation colique par voie orale, de modes d'action différents¹.

Les solutions à base de polyéthylène glycol (PEG), à mode d'action mécanique correspondent à des solutions isotoniques agissant essentiellement par un effet de balayage du contenu intestinal. Ces solutions n'induisent pas de troubles hydroélectrolytiques si elles sont prises de façon correcte, c'est à dire en un temps court, de 3 heures au maximum. L'inconvénient majeur de ces solutions est le volume important (4 litres recommandés, dans les faits souvent 3 à 3,5 litres). Ces solutions ont en effet un goût salin, désagréable, toutefois amélioré par les préparations PEG sans sulfate. Les préparations à base de PEG ont de rares contre-indications parmi lesquelles l'insuffisance rénale avec dialyse ou l'insuffisance cardiaque congestive

Les produits à base de phosphate de sodium, à mode d'action osmotique ; ces laxatifs nécessitent la compensation par des boissons pour éviter une déshydratation et des troubles hydroélectrolytiques. Il est conseillé au patient de prendre au minimum 2 litres de boisson dans les 24 heures précédant l'examen, qui constitue le temps de la préparation. Les préparations à base de phosphate de sodium sont contre-indiquées avant 18 ans et après 75 ans ou en cas d'insuffisance rénale sévère, hépatique, cardiaque congestive, d'hyperparathyroïdie, et en cas de maladie colique inflammatoire. Des précautions sont à prendre pour les patients traités par des médicaments pouvant altérer l'hémodynamique glomérulaire (IEC, ARA2, AINS).

Les solutions à base de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium en association
Plusieurs études récentes ont montré que la qualité de la préparation était identique à celle produite par la prise de solutés de PEG avec une meilleure tolérance et acceptabilité. La préparation par picosulfate de sodium, associée au citrate de magnésium doit être utilisée après 18 ans sans restriction chez la personne âgée, mais est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'ulcère gastrique, d'ascite, de déshydratation, de rhabdomyolyse, de troubles rénaux graves ou de prise médicamenteuse spécifique (diurétique, corticoïdes, digoxine, AINS, antidépresseur tricyclique ou ISRS, neuroleptiques utilisés pour la schizophrénie, lithium et carbamazépine).

Selon la Société Française d'Endoscopie Digestive, une préparation fractionnée entre la veille et les heures qui précèdent l'examen est plus efficace que la prise en une fois la veille. De la même façon, la préparation est plus efficace lorsqu'elle est prise dans les huit heures qui précèdent l'examen.

En conclusion, la préparation colique doit répondre à des critères associant efficacité, acceptabilité des produits et sécurité d'emploi qui nécessiteront une adaptation au profil du patient réalisée au mieux au cours d'une consultation médicale.

¹ Heresbach D, Boustière C, Coffin B et al. Recommandations de la SFED. Préparation colique pour la coloscopie totale chez l'adulte. Acta endoscopica 2011;41:39-46.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
BIOPEG Macrogol 4000 Potassium et sodium <i>Fresenius Kabi France</i>	Ce médicament permet un lavage colique assurant la préparation: · aux explorations endoscopiques (qui permet l'exploration visuelle des conduits et des cavités naturelles) et radiologique, · à la chirurgie colique.	Inscription 26/09/1990	Important	V	Oui
COLOPEG Sulfate de sodium Bicarbonate de sodium Chlorure de potassium Chlorure de sodium Macrogol 3350 <i>Bayer</i>		RI 18 /11/2009	Important	-	Oui
FORTRANS Macrogol 4000 Sulfate de sodium Bicarbonate de sodium Chlorure de sodium Chlorure de potassium <i>Ipsen Pharma</i>	Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement : - aux explorations endoscopique ou radiologique, - à la chirurgie colique.	RI 21/11/2012	Important	-	Oui
KLEAN PREP Sulfate de sodium Bicarbonate de sodium Chlorure de potassium Chlorure de sodium Macrogol 3350 <i>Norgine Pharma</i>		RI 2/06/2010	Important	-	Oui
MOVIPREP Sachet A : Macrogol 3350, sulfate de sodium, chlorure de sodium, chlorure de potassium Sachet B : Acide ascorbique, ascorbate de sodium <i>Norgine Pharma</i>	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)	Réévaluation 9/05/2012	Important	MOVIPREP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour la préparation à la réalisation d'une endoscopie digestive.	Oui
CITRAFLEET Picosulfate de sodium Oxyde de magnésium léger Acide citrique anhydre <i>Axcan Pharma SAS</i>	Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique	Inscription 30/06/2010	Important	En l'absence de démonstration de supériorité de CITRAFLEET par rapport aux autres préparations coliques, CITRAFLEET n'apporte pas	Oui

				d'amélioration du service médical rendu pour la réalisation d'une endoscopie digestive (ASMR V). CITRAFLEET représente un moyen diagnostique supplémentaire.	
PICOPREP Picosulfate de sodium Oxyde de magnésium Acide citrique anhydre <i>Ferring SAS</i>	« Lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre. Lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement ».	Inscription 15 /12/2010	Important	PICOPREP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu pour la réalisation d'une endoscopie digestive (ASMR V) par rapport aux autres préparations coliques.	Oui
COLOKIT Phosphate monosodique monohydraté Phosphate disodique anhydre <i>Mayoly Spindler</i>	« Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du côlon ».	Inscription 2/06/2010 (en cours de réévaluation)	Important	En l'absence de preuve de supériorité par rapport aux autres préparations coliques, la spécialité COLOKIT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu pour la préparation colique des patients en vue d'une endoscopie ou d'une chirurgie digestive (ASMR V). Cette spécialité représente un moyen diagnostique supplémentaire.	Oui
FLEET PHOSPHO-SODA hydrogénophosphate de sodium dihydrogénophosphate de sodium <i>Ferring SAS</i>	Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du côlon.	Réévaluation 21/05/2003 RI 15/02/2012	Important	Compte tenu des effets indésirables et des données analysées, l'hydrogénophosphate et dihydrogénophosphate de sodium n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux solutions de polyéthylène glycol (PEG), prescrits dans le lavage colique chez les adultes, préalablement à une chirurgie colique ou un examen endoscopique ou radiologique.	Oui
PREPACOL phosphate disodique, phosphate monosodique, bisacodyl <i>Guerbet</i>	Ce médicament est indiqué dans la préparation du côlon en vue de lavements barytés ou d'endoscopies coliques.	-	-	-	Non
X PREP Séné extrait sec <i>Meda Pharma</i>	Préparation colique en vue de lavements barytés ou de coloscopies et avant urographies.	-	-	-	Non

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité IZINOVA n'est pas remboursable dans les pays dans lesquels il est commercialisé. Une demande de prise en charge est en cours pour la République Tchèque.

PAYS	AMM	
	Date	Indications
Belgique, République Tchèque, Estonie, Allemagne, Grèce, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Espagne, Royaume-Uni	17 janv. 2013	Izinova est indiqué chez l'adulte dans le lavage colique, préalablement à toute intervention nécessitant un intestin propre (par exemple : visualisation de l'intestin lors d'une exploration endoscopique ou radiologique, ou intervention chirurgicale. Izinova n'est pas un traitement pour la constipation.
Etats-Unis	05 aout 2010	Préparation pour nettoyage colique préalablement à une coloscopie chez l'adulte.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge de la spécialité IZINOVA s'appuie sur les données de :

- deux études de phases III de non-infériorité, versus MOVIPREP : études BLI800-301 et BLI800-302 ;
- une étude de phase IV comparative versus PICOPREP : étude BLI800-480 ;
- une étude de phase III de non-infériorité (BLI800-303), versus NULYTELY, solution à base de PEG, commercialisée aux Etats-Unis ; cette étude proposait un schéma d'administration différent entre les deux groupes de traitement, sachant que le schéma d'administration a une influence sur la qualité de la préparation colique ; ainsi les données d'efficacité de cette étude n'ont pas été retenues par la Commission et seule la tolérance sera présentée dans cet avis.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes de phase III (BLI800-301 et BLI800-302)

Les études BLI800-301 et BLI800-302 sont deux études de phase III de non-infériorité, randomisées, comparatives, en simple aveugle, groupes parallèles et multicentriques.

L'objectif principal de ces études était d'évaluer, l'efficacité et la tolérance d'IZINOVA chez des patients adultes qui vont subir une coloscopie, versus MOVIPREP.

Méthodes

Les méthodes de ces deux études sont décrites dans le tableau 1. Elles différaient par le schéma d'administration des produits avec une prise unique pour l'étude BLI800-301 et une prise fractionnée pour l'étude BLI800-302.

Tableau 1. Méthodes des études BLI800-301 et BLI800-302

	Etude BLI800-301	Etude BLI800-302
Dates et lieux	11 centres aux Etats-Unis Juillet à novembre 2007	10 centres aux Etats-Unis Juillet à octobre 2007
Critères d'inclusion	-patients âgés d'au moins 18 ans devant subir une coloscopie, pour l'une des indications suivantes : évaluation de résultats de lavement au baryum, hémorragie gastro-intestinale, anémie d'origine inconnue, surveillance de néoplasie, endosonographie, maladie inflammatoire colique, diarrhée ou constipation d'origine inconnue, polypectomie, traitement au laser, surveillance de routine -patient en bon état général déterminé par l'examen physique et les antécédents médicaux.	
Principaux critères de non inclusion	- Présence ou suspicion d'ileus, de rectocolite hémorragique sévère, d'occlusion gastro-intestinale, de rétention gastrique, de perforation intestinale, de colite toxique ou de mégacolon - trouble de la conscience prédisposant les sujets à une aspiration pulmonaire - réalisation d'une coloscopie en vue de l'élimination de corps étrangers en décompression - anomalies électrolytiques cliniquement significatives à la première visite - antécédent de chirurgie gastro-intestinale - antécédent d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'insuffisance cardiaque congestive - phénylcétonurie ou déficit en G6PD.	
Traitements administrés	Randomisation selon un schéma 1:1 : - Groupe IZINOVA : première dose la veille de l'intervention vers 18 heures (180 mL de solution diluée avec de l'eau jusqu'à un total de 0,5 L), suivie par la consommation d'1 L d'eau dans l'heure suivante. Seconde dose 1 à 3 heures après (même procédure) - Groupe MOVIPREP : première dose la veille vers 18 heures (poudre dissoute dans 1 litre d'eau) par quantités d'environ 0,25 L toutes les 15 minutes sur 1 heure. Seconde dose 1h30 après et boire 1 L de liquide clair supplémentaire.	Randomisation selon un schéma 1:1 : - Groupe IZINOVA : première dose la veille de l'intervention vers 18 heures (180 mL de solution diluée avec de l'eau jusqu'à un total de 0,5 L), suivie par la consommation d'1 L d'eau dans l'heure suivante. Seconde dose le matin de l'intervention, 10 à 12 heures après (même procédure terminée au moins une heure avant la coloscopie) - Groupe MOVIPREP : première dose la veille vers 18 heures (poudre dissoute dans 1 litre d'eau) par quantités d'environ 0,25 L toutes les 15 minutes sur 1 heure, puis 0,5 L de liquide clair. Seconde dose le matin, 10 à 12 heures après (même procédure)

	Etude BLI800-301	Etude BLI800-302
Critère de jugement principal	Taux de succès du lavage colique, selon un score de 4 points, évalué en simple aveugle par l'investigateur : - Score 1 : médiocre : grande quantité de matières fécales résiduelles, nouveau lavage nécessaire - Score 2 : assez bon : quantité de matières fécales ou de fluides suffisante pour empêcher la réalisation d'un examen totalement fiable - Score 3 : bon : faibles quantités de matières fécales ou de fluides n'interférant pas avec l'examen - Score 4 : excellent : uniquement des petits morceaux de matières fécales adhérents ou de fluide Un succès était défini par une préparation colique jugée « bonne » ou « excellente » en aveugle par l'investigateur (score de 3 ou 4 sur une échelle en quatre points)	
Critères de jugement secondaires	Statut de la coloscopie : proportion de coloscopies terminées ou non terminées Adéquation du lavage colique et le besoin d'une nouvelle préparation	
Nombre de sujets nécessaires (NSN)/ Analyse statistique	En considérant une différence de variation du taux de succès du lavage colique de 15% entre le groupe IZINOVA et le groupe MOVIPREP, le NSN a été estimé à 400 pour démontrer la non-infériorité d'IZINOVA (avec une marge de 15 % ; risque α unilatéral=0,025) avec une puissance de 90 %.	En considérant une différence de variation du taux de succès du lavage colique de 15% entre le groupe IZINOVA et le groupe MOVIPREP, le NSN a été estimé à 360 pour démontrer la non-infériorité d'IZINOVA (avec une marge de 15 % ; risque α unilatéral=0,025) avec une puissance de 90 %.

Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude BLI800-301, 408 patients ont été randomisés, dont 387 ont reçu au moins une dose de traitement, soit 194 sujets dans le groupe IZINOVA et 193 sujets dans le groupe MOVIPREP, représentant la population en intention-de-traiter modifiée (ITTm). Dans le groupe IZINOVA, 5 patients ont été exclus de l'analyse per protocole pour déviations majeures² au protocole ; ce nombre était de 18 dans le groupe IZINOVA. Le pourcentage de patients ayant terminé la préparation a été de 99 % dans le groupe MOVIPREP et de 95 % dans le groupe MOVIPREP.

Dans l'étude BLI800-302, 379 patients ont été randomisés, dont 364 ont reçu au moins une dose de traitement, soit 181 sujets dans le groupe IZINOVA et 183 sujets dans le groupe MOVIPREP (population ITTm). Quatre patients dans chacun des groupes ont été exclus de l'analyse en per protocole pour déviations majeures. Le pourcentage de patients ayant terminé la préparation a été de 98 % dans les deux groupes de traitement.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement dans les deux études. Les patients étaient âgés en moyenne de 56,5 ans, 24 % avaient plus de 65 ans et 54,5 % étaient des femmes.

Efficacité sur les critères de jugement :

Ces deux études ont montré la non-infériorité d'IZINOVA par rapport à MOVIPREP en termes de taux de succès de lavage colique, avec des bornes supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % inférieure à 15 % (tableau 2). L'analyse en per protocole confirme ces résultats.

Parmi les critères de jugement secondaires d'efficacité, seule l'adéquation du lavage colique a été renseignée. La proportion de patients avec préparation colique adéquate a été similaire dans les deux groupes de traitement et était d'environ 94 % dans l'étude BLI800-301 et de 99 % dans l'étude BLI800-302.

² Déviations majeures : déviations liées à la prise d'aliments lors du dîner la veille ou le matin de l'examen, ou insuffisance des détails sur la prise d'aliments, et déviation liée à une préparation non terminée.

Tableau 2. Résultats de l'analyse sur le critère de jugement principal

	Etude BLI800-301 (schéma en prise unique)		Etude BLI800-302 (schéma en prise fractionnée)	
	IZINOVA N=194	MOVIPREP N=193	IZINOVA N=181	MOVIPREP N=183
Critère de jugement principal				
Taux de succès du lavage colique, n (%)	159 (82,4)	155 (80,3)	175 (97,2)	175 (95,6)
<i>Dont score 4 « excellent »</i>	86 (44,6)	72 (37,3)	114 (63,3)	96 (52,5)
<i>score 3 « bon »</i>	73 (37,8)	83 (43,0)	61 (33,9)	79 (43,2)
IC 95 % de la différence absolue entre les traitements	2,1 [-5,7;9,8]		1,6 [-2,2;5,4]	
p-value	0,61		0,39	

8.1.2 Etude de phase IV (étude BLI800-480)

L'étude BLI800-480 est une étude de phase IV de supériorité, randomisée, comparative, en simple aveugle, groupes parallèles et multicentrique (10 centres aux Etats-Unis). Cette étude a été réalisée de décembre 2012 à avril 2013.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, l'efficacité et la tolérance d'IZINOVA chez des patients adultes qui vont subir une coloscopie, versus PICOPREP, selon un schéma d'administration fractionné.

Méthodes

Les critères de sélection des patients étaient très similaires à ceux des études de phase III précédentes.

Les sujets étaient randomisés selon un ratio 1:1 en vue de recevoir l'un des deux traitements suivants (en prise fractionnée sur 2 jours) :

- groupe IZINOVA : première dose la veille au soir de l'intervention (180 mL de solution diluée avec de l'eau jusqu'à un total de 0,5 L), suivie par la consommation d'1 L d'eau dans l'heure suivante. Seconde dose le matin de l'intervention, 10 à 12 heures après (même procédure). La procédure devait être terminée au moins 3 heures avant réalisation de la coloscopie.
- groupe PICOPREP : première dose la veille au soir de l'intervention (un sachet dilué dans approximativement 150 mL d'eau), suivi par la consommation d'approximativement 5 fois 240 mL de liquide clair, avant le coucher. Seconde dose le matin de l'intervention suivie par la prise d'au moins 3 fois 240 mL de liquide clair. La procédure devait être terminée au moins 2 heures avant réalisation de la coloscopie.

Le critère de jugement principal était le taux de succès du lavage colique selon la même définition que précédemment.

Parmi les critères de jugement secondaires, figuraient l'adéquation du lavage colique et le besoin d'une nouvelle préparation, la durée de la coloscopie, le nombre de coloscopies ayant pu atteindre le caecum.

En considérant une différence de variation du taux de succès du lavage colique de 8 % entre le groupe IZINOVA et le groupe PICOPREP, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 320 pour démontrer la supériorité d'IZINOVA (risque α unilatéral=0,05) avec une puissance de 80 %. L'analyse principale effectuée a été réalisée sur la population en intention de traiter selon un test de Chi2 de Cochran Mantel Haenszel ajusté sur l'effet site.

Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude BLI800-480, 368 patients ont été randomisés, dont 338 ont reçu au moins une dose de traitement, soit 169 sujets dans chacun des groupes IZINOVA et PICOPREP, représentant la population en intention-de-traiter modifiée (ITTm). Dans le groupe IZINOVA, 17 patients ont été exclus (population per protocole) ; ce nombre était de 13 dans le groupe PICOPREP, principalement en raison d'un retrait de consentement.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement dans les deux études. Les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans, 24 % des patients avaient 65 ans et plus, et environ 55 % étaient des femmes.

Efficacité sur les critères de jugement :

Cette étude a montré la supériorité d'IZINOVA par rapport à PICOPREP en termes de taux de succès de lavage colique (tableau 3). L'analyse en per protocole confirme ces résultats.

Parmi les critères de jugement secondaires d'efficacité, la proportion de patients avec préparation colique adéquate était en faveur d'IZINOVA (99 % versus 95 %) par rapport à PICOPREP ($p=0,03$), de même que le nombre de coloscopies ayant pu atteindre le caecum (100 % versus 95 % ; $p=0,002$). Le besoin d'une nouvelle préparation (1 % pour le groupe IZINOVA et 4 % pour le groupe PICOPREP ; $p=0,09$) et la durée de la coloscopie n'étaient pas différents entre les groupes.

Tableau 3. Résultats de l'analyse sur le critère de jugement principal

	Etude BLI800-480 (schéma en prise fractionnée)	
	IZINOVA N=169	PICOPREP N=169
Taux de succès du lavage colique, <i>n</i> (%)	160 (94,6)	144 (85,7)
Dont score 4 « excellent »	92 (54,4)	44 (26,2)
score 3 « bon »	68 (40,2)	100 (59,5)
IC 95 % de la différence absolue entre les traitements	8,9 [2,7;15,2]	
p-value	0,006	

09 TOLERANCE/EFFETS INDESIRABLES

9.1.1 Données issues des études cliniques

Les principaux événements indésirables rapportés dans les deux études de phase III sont décrits dans le tableau 4. Les données de tolérance de l'étude BLI800-303 ont été combinées aux données des deux autres études. Cette étude avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'IZINOVA en prise fractionnée par rapport à NULYTELY pris en une seule fois (une solution à base de PEG commercialisée aux Etats-Unis). Le schéma d'étude était comparable aux études BLI800-301 et BLI800-302.

Deux modes de recueil des événements indésirables ont été utilisés : la notification spontanée d'événement indésirable et un questionnaire de recueil des événements indésirables digestifs. Ces données sont combinées dans le tableau 4. Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable était comparable entre les groupes de traitement. Les principaux événements indésirables étaient d'ordre gastro-intestinal. En ce qui concerne le schéma d'administration en une dose sur une journée (étude BLI800-301), les vomissements ont été plus fréquents dans le groupe IZINOVA par rapport au groupe MOVIPREP. Dans l'étude BLI800-302 (schéma de dose fractionnée), un ballonnement intestinal ainsi qu'un inconfort ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe MOVIPREP.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans le groupe IZINOVA, contre 4 dans le groupe MOVIPREP, non liés au traitement. Deux patients ont arrêté le traitement dans le groupe IZINOVA en raison d'événements indésirables liés au traitement.

Tableau 4. Evénements indésirables retrouvés dans les études cliniques

Etudes	IZINOVA		MOVIPREP		NULYTELY
	Dose 1 prise (étude 301) N=194	Dose fractionnée (études 302+303) N=244	Dose 1 prise (étude 301) N=193	Dose fractionnée (étude 302) N=183	Dose 1 prise (étude 303) N=67
EI, n (%)	162 (83,5)	177 (72,5)	149 (77,2)	149 (81,4)	50 (74,6)
Distension abdominale	111 (57,2)	96 (39,3)	107 (55,4)	98 (53,6)	32 (47,8)
Douleur abdominale	71 (36,6)	86 (35,2)	68 (35,2)	81 (44,3)	14 (20,9)
Nausée	89 (45,9)	96 (39,3)	75 (38,9)	62 (33,9)	33 (49,3)
Vomissement	24 (12,4)	21 (8,6)	7 (3,6)	7 (3,8)	5 (7,5)
Inconfort	123 (63,4)	136 (55,7)	116 (60,1)	126 (68,9)	36 (53,7)
Céphalées	4 (2,1)	3 (1,2)	3 (1,6)	1 (0,5)	0

9.1.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et les événements observés chez des patients isolés, selon leur fréquence, ont été :

- Très fréquents : distension abdominale, douleurs abdominales, nausées, vomissements, gêne ;
- Peu fréquents : céphalées, inconfort anorectal, bouche sèche, dysurie, frissons, augmentation des enzymes (ASAT, CPK, LDH), phosphore sanguin augmenté, hyperbilirubinémie, anomalies biochimiques (hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyperuricémie).
- De fréquence indéterminée : hypersensibilité (incluant urticaire, prurit, éruption cutanée, érythème, dyspnée, sensation de gorge serrée).

09.2 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'IZINOVA s'appuie sur les données de 2 études de phase III de non-infériorité, randomisées, contrôlées, multicentriques et en simple aveugle, ainsi que sur une étude de phase IV (post-commercialisation) de même schéma. Une troisième étude de phase III comparant deux schémas d'administration différents (fractionné et non fractionné) n'a pas été retenue par la Commission.

Efficacité

L'objectif des deux études de phase III retenues était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'IZINOVA chez des adultes qui vont subir une coloscopie, versus MOVIPREP. Ces études différaient par leur schéma d'administration :

- schéma en une prise unique la veille de l'examen pour l'étude BLI800-301
- schéma fractionné avec une prise la veille et une le matin pour l'étude BLI800-302.

Ces études ont inclus respectivement 387 et 379 patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 57 ans et 55 % étaient des femmes.

Ces deux études ont montré la non-infériorité d'IZINOVA par rapport à MOVIPREP en termes de taux de succès de lavage colique (critère de jugement principal), avec une borne de l'intervalle de confiance à 95 % inférieure à 15 %. Le taux de succès de lavage colique était apprécié en simple aveugle par l'évaluateur selon un score de 4 points basé sur la quantité de matières fécales résiduelles et la nécessité d'un nouveau lavage colique. Dans l'étude BLI800-301, ce taux de succès était de 82,4 % pour IZINOVA et de 80,3 % pour MOVIPREP. Il était respectivement de 97,2 % et de 95,6 % dans l'étude BLI800-302 (schéma fractionné). Il est à noter que le score habituellement utilisé pour évaluer la qualité du lavage colique est le score de Boston.

L'étude de phase IV (étude BLI800-480) était une étude de supériorité dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'IZINOVA versus PICOPREP, selon une prise fractionnée en deux jours. Dans cette étude 338 patients de mêmes caractéristiques que dans les études précédentes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement. Cette étude a montré la supériorité d'IZINOVA par rapport à PICOPREP en termes de taux de succès de lavage colique avec les taux suivants : 94,6 % pour le groupe IZINOVA et 85,7 % pour le groupe PICOPREP (p=0,006).

Tolérance

Dans les deux études de phase III, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été comparable entre les deux groupes (entre 72,5 et 83,5 % dans le groupe IZINOVA). Les principaux événements indésirables ont été d'ordre gastro-intestinal avec distension et douleur abdominale, nausées, vomissement. Il est à noter que pour le schéma non fractionné, les vomissements étaient plus fréquents dans le groupe IZINOVA, alors que pour le schéma fractionné, les ballonnements abdominaux et l'inconfort étaient plus fréquents dans le groupe MOVIPREP. Le même profil de tolérance a été retrouvé dans l'étude de phase IV versus PICOPREP, sans différence entre les groupes comparés.

Remarques

Le score habituellement utilisé pour évaluer la qualité du lavage colique est le score de Boston. Toutefois, l'utilisation du score de quatre points choisi ne paraît pas préjudiciable.

Par ailleurs, la Commission regrette l'absence d'étude :

- permettant la comparaison d'IZINOVA avec les spécialités de référence à base de PEG avec une méthodologie adaptée (schéma d'administration comparable entre les groupes de traitement),
- du nombre de polypes intestinaux détectés,
- de la satisfaction des patients, en termes de volume de liquide ingéré notamment.

09.3 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM, le laboratoire s'est engagé à réaliser plusieurs études :

- une étude post-inscription sur l'efficacité et la tolérance d'IZINOVA en vie réelle ;
- une étude BLI800-440 : étude de phase IIIb/IV évaluant l'efficacité et la tolérance d'IZINOVA chez des sujets adultes, incluant des sujets âgés ou avec une insuffisance rénale ou hépatique ;
- une étude pédiatrique d'efficacité et de tolérance chez des sujets âgés de 12 à 17 ans.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

IZINOVA est une association de laxatifs osmotiques (sulfate de sodium, sulfate de magnésium et sulfate de potassium).

La place d'IZINOVA est celle des autres produits prescrits dans le lavage colique, préalablement à un examen endoscopique ou radiologique, chez les sujets adultes, en l'absence d'insuffisance rénale sévère ou cardiaque congestive et de troubles hydro-électrolytiques sévères.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 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.

► Cette spécialité est à visée diagnostique.

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

► La place d'IZINOVA est celle des autres produits prescrits dans le lavage colique, préalablement à un examen endoscopique ou radiologique, chez les sujets adultes, en l'absence d'insuffisance rénale sévère, ou cardiaque congestive et de troubles hydro-électrolytiques sévères.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Intérêt de santé publique :

Les explorations endoscopiques ou radiologiques et les actes de chirurgie du colon et du rectum permettent le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions digestives en particulier des lésions précancéreuses ou des cancers colorectaux (pathologies dont le fardeau est majeur).

L'amélioration du dépistage et de la prise en charge chirurgicale du cancer colorectal constitue 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 IZINOVA puisse améliorer la qualité du lavage intestinal par rapport aux préparations coliques de référence à base de PEG.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité IZINOVA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IZINOVA est important dans l'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

IZINOVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le lavage colique, par rapport aux préparations coliques de référence à base de PEG.

011.3 Population cible

La population cible d'IZINOVA est constituée par l'ensemble des patients adultes devant subir une coloscopie. Le nombre de coloscopies pratiquées en France chaque année est estimé entre 1,1 et 1,2 million. Il s'agit d'une estimation haute de la population cible d'IZINOVA qui est contre-indiqué ou n'a pas été évalué chez un certain nombre de patients ayant des comorbidités (notamment insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque).

La population cible est estimée entre 1,1 et 1,2 million de patients par an.

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.