

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
9 octobre 2019

*Date d'examen par la Commission : 10 juillet 2019*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 4 septembre 2019  
a fait l'objet d'une audition le 9 octobre 2019.*

**macrogol 3350 + électrolytes<sup>1</sup>  
+ ascorbate sodique/acide ascorbique**

### PLENVU, poudre pour solution buvable

Boîte de 1 traitement : 1 sachet Dose 1 (PET/PE/Aluminium/extrusion de résine) de 115,96 g, 1 sachet A Dose 2 (PET/PE/Aluminium/extrusion de résine) de 46,26 g et 1 sachet B Dose 2 (PET/PE/Aluminium/extrusion de résine) de 55,65 g. (CIP : 34009 301 246 7 3)

Laboratoire NORGINE SAS

Code ATC	<b>A06AD65 (laxatif osmotique ; macrogol en association)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« PLENVU est indiqué chez l'adulte dans le lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre. »</b>

**Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée**

<sup>1</sup> Composition en électrolytes de PLENVU : sachet de la dose 1 : sulfate de sodium anhydre ; chlorure de sodium ; chlorure de potassium. La concentration en électrolytes, après dissolution de la première dose dans 500 ml d'eau, est la suivante : sodium : 160,9 mmol/500 mL ; sulfate : 63,4 mmol/500 mL ; Chlorure : 47,6 mmol/500 mL ; Potassium : 13,3 mmol/500 mL – Dose 2 (sachets A et B) : chlorure de sodium ; chlorure de potassium ; ascorbate sodium ; acide ascorbique. La concentration en électrolytes, après dissolution de la deuxième dose (sachets A et B) dans 500 mL d'eau, est la suivante : Sodium : 297,6 mmol/500 mL ; Ascorbate : 285,7 mmol/500 mL ; Chlorure : 70,9 mmol/500 mL ; Potassium : 16,1 mmol/500 mL.

<b>SMR</b>	<b>Insuffisant, au regard des alternatives disponibles, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet.</b>
<b>Comparateurs cliniquement pertinent</b>	<b>Cf. 06.2.</b>
<b>ISP</b>	<b>PLENVU n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Considérant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les résultats des études cliniques ayant principalement montré la non-infériorité de PLENVU par rapport à trois comparateurs cliniquement pertinents (MOVIPREP, IZINOVA et CITRAFLEET) mais dans une population très sélectionnée (âge des patients inclus, non-inclusion des patients les plus à risque de complications à savoir ceux ayant une constipation sévère, une insuffisance cardiaque ou rénale sévère) ce qui interroge sur la transposabilité des résultats à la pratique clinique courante ;</li> <li>- l'absence de supériorité démontrée versus ces comparateurs sur l'efficacité du lavage colique en termes de qualité de préparation de l'ensemble du colon ou de taux de détection des adénomes,</li> <li>- le taux d'efficacité très faible en termes de qualité de lavage du colon droit observé dans l'étude versus CITRAFLEET, en prise unique la veille,</li> <li>- l'absence de démonstration d'un avantage en termes d'acceptabilité par rapport aux comparateurs,</li> <li>- le signal en faveur d'un risque majoré de troubles hydro-électrolytiques potentiellement graves notamment un risque de déshydratation et d'hypermnatrémie (jusqu'à 39%) et d'effets indésirables digestifs,</li> <li>- l'absence de comparaison aux autres préparations coliques de référence à base de macrogol,</li> </ul> <p><b>Et, dans un contexte où il existe de nombreuses alternatives, la Commission considère que PLENVU n'a pas d'intérêt pour effectuer le lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre.</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure européenne décentralisée) : 15/12/2017.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I <sup>2</sup>
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A06 Laxatifs A06A Laxatifs A06AD Laxatifs osmotiques A06AD65 macrogol en association

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de PLENVU (macrogol en association), poudre pour solution buvable sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre »

PLENVU est une poudre pour suspension buvable pour lavage colique qui associe des laxatifs osmotiques : le macrogol 3350 (polyéthylène glycol ou PEG), le sulfate de sodium et des doses élevées d'acide ascorbique. Les modalités d'administration de PLENVU consistent à boire, après dilution de chaque dose dans 500 mL d'eau, les deux doses différentes par leur composition. De plus, il est obligatoire de boire, après chaque dose, au moins 500 mL de liquide clair additionnel. Cette préparation peut être prise soit en deux fois (prise fractionnée avec pause nocturne), soit en une prise unique.

Il existe d'autres types de médicaments utilisés pour la préparation colique par voie orale à base de PEG dont les modalités d'administration sont différentes ainsi que des médicaments de composition et de modes d'action différents (cf. paragraphe 05 besoin médical).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PLENVU est indiqué chez l'adulte dans le lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre. »

<sup>2</sup> Depuis l'arrêté du 15 octobre 2018, toutes les autres préparations coliques administrées par voie orale ont un statut de médicament à prescription médicale obligatoire (liste I des substances vénéneuses). Un arrêté du 29 novembre 2018 a classé la spécialité PLENVU sur la liste I des substances vénéneuses (JO du 6 décembre 2018). Toutefois, les modifications de RCP, Notice et Etiquetage relatives à ce changement de statut de prescription sont actuellement en attente de mise à jour par l'ANSM.

## 04 POSOLOGIE

---

### « Adultes et personnes âgées

La préparation consiste à boire deux doses différentes de 500 mL de PLENVU. Il est obligatoire de boire, après chaque dose, au moins 500 mL de liquide clair additionnel incluant eau, soupe claire, jus de fruit sans pulpe, boisson non alcoolisée, thé et/ou café sans lait.

Cette préparation peut être prise soit en deux fois, soit en prise unique comme décrit ci-après :

- Prise fractionnée avec pause nocturne : la première dose prise la veille au soir de l'examen (vers 18h00) et la deuxième dose ingérée tôt dans la matinée le jour de l'examen (vers 6h00).
- Prise unique :
  - o Prise unique le matin : les deux doses sont prises le matin du jour de l'examen (la première dose vers 5h00) ; les deux doses doivent être séparées d'un intervalle d'au moins une heure.
  - o Prise unique la veille : les deux doses sont prises la veille au soir de l'examen (la première dose vers 18h00) ; les deux doses doivent être séparées d'un intervalle d'au moins une heure.

### Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ont été inclus dans les études cliniques.

### Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients avec des valeurs élevées de la fonction hépatique ont été inclus dans les études cliniques.

### Mode d'administration

Voie orale.

- Dose 1 : le contenu de l'unique sachet pour la Dose 1 doit être dissous dans de l'eau pour obtenir 500 ml de solution. La solution reconstituée doit être bue sur une période de 30 minutes suivie par 500 ml de liquides clairs au cours des 30 minutes suivantes.
- Dose 2 : le contenu des deux sachets (sachets A et B ensemble) pour la Dose 2 doit être dissous dans de l'eau pour obtenir 500 ml de solution. La solution reconstituée doit être bue sur une période de 30 minutes suivie par 500 ml de liquides clairs au cours des 30 minutes suivantes.

En plus des liquides ingérés lors de la préparation, toute prise supplémentaire de liquides clairs est possible (par exemple : eau, soupe claire, jus de fruit sans pulpe, boisson non alcoolisée, thé et/ou café sans lait). Remarque : éviter tout liquide de couleur rouge ou violette (ex., jus de cassis) car cela pourrait colorer l'intestin. ... (Cf. RCP). »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

L'évacuation complète des matières fécales du côlon en vue de la réalisation d'un acte thérapeutique ou diagnostique est nécessaire notamment une coloscopie, afin de garantir la qualité des examens. En effet, la qualité du lavage obtenu détermine la qualité des examens réalisés (sensibilité, spécificité, valeur prédictive) avec, en cas de mauvaise préparation, un risque établi de mauvaise détection des polypes et des adénomes et donc d'augmentation du risque de cancer d'intervalle. La préparation est donc un élément clé du diagnostic des maladies coliques.

Il existe trois types de produits utilisés en France pour la préparation colique par voie orale, de modes d'action différents<sup>3</sup>. Ce sont :

- **les solutions à base de polyéthylène glycol (PEG)**, à mode d'action mécanique, qui sont 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 disponibles ont de rares contre-indications parmi lesquelles l'insuffisance rénale avec dialyse ou l'insuffisance cardiaque congestive. PLENVU (macrogol 3350 + électrolytes + ascorbate sodique/acide ascorbique) appartient à cette catégorie mais nécessite un volume d'administration inférieur (2 litres) et n'a pas ces contre-indications dans son AMM.
- **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). La Commission les considère comme des traitements de 2<sup>ème</sup> intention.
- **les solutions à base de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium en association** : Plusieurs études<sup>4</sup> ont montré que la qualité de la préparation était identique à celle obtenue avec les 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).

Au total, une préparation insuffisante est une cause de mauvaise qualité de l'examen et est corrélée à un moins bon taux de détection des adénomes (TDA) et à plus de cancers d'intervalle.

Le principal obstacle à la prise optimale de la préparation par le patient est le volume de liquide à ingérer : 3 à 4 litres selon le type de préparation. De plus, la diarrhée induite pour entraîner la vacuité colique peut accroître le risque de déshydratation ce qui justifie d'y associer la prise d'une quantité d'eau importante (ainsi que des électrolytes). A noter que dans la pratique, au cours de la coloscopie, une pompe de lavage peut être utilisée pour optimiser un lavage colique de qualité insuffisante.

Le besoin médical est actuellement couvert ; il persiste un besoin médical à disposer de préparations coliques dont la prise serait facilitée, bien tolérée, qui pourrait être administrées sans restriction d'âge et sans risque d'interférer avec d'autres médicaments.

---

<sup>3</sup> Cf. Avis de la Commission rendu pour XIMEPEG le 27/06/2018.

<sup>4</sup> Cf. Avis de la Commission rendus pour ces médicaments le 16/09/2015.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Solutions à base de PEG</b>						
<b>COLOPEG</b> (macrogol 3350 ; sulfate de sodium ; bicarbonate de sodium ; chlorure de potassium, chlorure de sodium) <i>Bouchara Recordati</i>	Oui	Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement aux explorations endoscopiques ou radiologiques, ou à la chirurgie colique.	15/10/2014 (RI)	Important		Oui
<b>FORTANS</b> (macrogol 4000 ; sulfate de sodium ; bicarbonate de sodium ; chlorure de sodium ; chlorure de potassium) <i>Ipsen Consumer Healthcare</i>	Oui	Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement : · aux explorations endoscopique ou radiologique, · à la chirurgie colique. FORTANS est indiqué chez l'adulte uniquement.	21/11/2012 (RI)	Important		Oui
<b>KLEAN PREAP</b> (macrogol 3350 ; sulfate de sodium ; bicarbonate de sodium ; chlorure de sodium ; chlorure de potassium) <i>Norgine Pharma</i>	Oui	Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement : · aux explorations endoscopiques ou radiologiques, · à la chirurgie colique. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans.	17/02/2016 (RI)	Important		Oui
<b>MOVIPREP</b> (sachet A : macrogol 3350 ; sulfate de sodium ; chlorure de sodium ; chlorure de potassium) (sachet B : acide ascorbique/ascorbate de sodium) <i>Norgine Pharma</i>	Oui	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) chez l'adulte.	05/12/2018 (réévaluation)	Important	MOVIPREP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour la préparation à la réalisation d'une endoscopie digestive.	Oui
<b>XIMEPEG</b> (sachet A : sulfate de sodium - Sachet B : citrate)	Oui	« Lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique).	27/06/2018	Important	XIMEPEG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie	Oui

<b>de sodium ; acide citrique anhydre ; chlorures de sodium et de potassium)</b> <i>Alfasigma France</i>		XIMEPEG, poudre pour solution buvable est indiqué chez les adultes. »			thérapeutique.	
<b>Solutions à base de sulfate de sodium</b>						
<b>IZINOVA (sulfate de sodium, sulfate de magnésium, sulfate de potassium)</b> <i>Ipsen Consumer Healthcare</i>	Non	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.	05/11/2017 (inscription)	Important	IZINOVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le lavage colique, par rapport aux préparations coliques de référence à base de PEG.	Oui
<b>Solutions à base de picosulfate de sodium et citrate de magnésium</b>						
<b>CITRAFLEET (picosulfate de sodium Oxyde de magnésium léger ; acide citrique)</b> <i>Axcan Pharma SAS</i>	Non	Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique. CITRAFLEET est indiqué chez les adultes (sujet âgés compris) à partir de 18 ans.	02/12/2015 (RI)		En l'absence de démonstration de supériorité de CITRAFLEET par rapport aux autres préparations coliques, CITRAFLEET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu pour la réalisation d'une endoscopie digestive (ASMR V). CITRAFLEET représente un moyen diagnostique supplémentaire.	
<b>PICOPREP (picosulfate de sodium ; Oxyde de magnésium ; acide citrique anhydre)</b> <i>Ferring SAS</i>	Non	PICOPREP est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 1 an pour le : · lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre. · lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement.	25/11/2015 (RI)	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
<b>Solution à base de Séné</b>						
<b>X PREP (Séné extrait sec)</b> <i>Meda Pharma</i>	Non	Préparation colique en vue de lavements barytés ou de coloscopies et avant urographies.		Important		Oui (Coll)

\*classe pharmacothérapeutique

**RECHOLAN** (ex-FLEET PHOSPHO-SODA) et **COLOKIT** ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents de PLENVU. Ces deux préparations coliques à base de phosphate de sodium sont préconisées en 2<sup>ème</sup> intention car « ces préparations peuvent entraîner des troubles électrolytiques, parfois mortels et des atteintes rénales. L'âge avancé et la déshydratation sont deux facteurs de risque majeurs de ces accidents. »<sup>5</sup> Deux sociétés savantes françaises (SFED / SFAR) recommandent d'ailleurs d'utiliser avec précaution les préparations coliques à base de phosphate

<sup>5</sup> Cf. avis de la Commission pour ces médicaments du 16/09/2015.

de sodium chez les patients ayant un risque accru de troubles électrolytiques<sup>6</sup>. NORMACOL LAVEMENT (ADULTE ET ENFANT) n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent compte tenu de ces indications AMM.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

**Néant.**

NB. Au cours de la coloscopie, une pompe de lavage peut être utilisée pour optimiser un lavage colique de qualité insuffisante.

### **Conclusion**

**Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.**

---

<sup>6</sup> Bulois P et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. Septembre 2016.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► Prise en charge à l'étranger :

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (20/02/2018)	Périmètre de prise en charge : examens diagnostics et coloscopies.
Autriche, Portugal	Non	
Belgique	Non (pas de prise en charge pour cette classe de produits)	
Luxembourg	Evaluation en cours	
Espagne	NA (laxatifs et spécialités à visée évacuatrice non pris en charge)	NA
Italie	Non (non éligible pour cette classe ATC)	NA
Pays Bas	Oui (01/04/2018)	Indication de l'AMM
Royaume-Uni	Oui (10/11/2017)	Procédures nécessitant un lavage colique.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge de PLENVU s'appuie sur trois études de phase III, comparatives, randomisées dont l'objectif principal était d'établir la non-infériorité de PLENVU :

- par rapport au MOVIPREP<sup>7</sup> 2L + 1L liquide (préparation colique disponible en France à base de macrogol 3 350 + acide ascorbique/ascorbate sodique + électrolytes) dans l'étude MORA réalisée en Europe ;
- par rapport au SUPREP (médicament de composition similaire à IZINOVA<sup>8</sup>, préparation colique disponible en France à base de trisulfates) dans l'étude NOCT réalisée aux Etats-Unis;
- par rapport au CITRAFLEET<sup>9</sup> (préparation colique disponible en France à base de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium) dans l'étude DAYB réalisée en Europe.

Les 3 modalités d'administration de PLENVU autorisées par son AMM ont été évaluées : en prise fractionnée avec pause nocturne et en prise unique le jour de l'examen ou la veille.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etudes de non infériorité versus comparateur actif

La méthodologie des trois études cliniques a été similaire.

	<b>Etude MORA<sup>10</sup></b> <b>(NER1006-02/2014 - NCT02273167)</b>	<b>Etude NOCT<sup>11</sup></b> <b>(NER1006-01/2014 - NCT02254486)</b>	<b>Etude DAYB<sup>12</sup></b> <b>(ENER1006-03/2014 - NCT02273141)</b>
Objectif principal de l'étude	<b>Démontrer la non infériorité puis la supériorité</b> en termes de qualité de lavage colique de PLENVU administré en prise fractionnée avec pause nocturne et de PLENVU administré en prise unique le jour de l'examen par rapport à <b>MOVIPREP</b> administré	<b>Démontrer la non infériorité puis la supériorité</b> en termes de qualité de lavage colique de PLENVU administré en prise fractionnée avec pause nocturne par rapport à une solution pour préparation colique à base de trisulfates ( <b>SUPREP/IZINOVA</b> )	<b>Démontrer la non infériorité puis la supériorité</b> en termes de qualité de lavage colique de PLENVU en prise unique la veille de l'examen par rapport à <b>CITRAFLEET</b> administré en totalité la veille de l'examen.

<sup>7</sup> Cf. Avis de la Commission du 23/09/2009 rendu pour MOVIPREP.

<sup>8</sup> Cf. Avis de la Commission du 05/11/2014 rendu pour IZINOVA.

<sup>9</sup> Cf. Avis de la Commission du 02/12/2015 rendu pour CITRAFLEET.

<sup>10</sup> Bisschops R, Manning J, Clayton LB, Ng Kwet Shing R, Alvarez-Gonzalez M, on behalf of the MORA Study Group. Colon cleansing efficacy and safety with 1 L NER1006 versus 2 L polyethylene glycol + ascorbate: a randomized phase 3 trial. Endoscopy 2018 Jul 19. doi: 10.1055/a-0638-8125.

<sup>11</sup> DeMicco MP, Clayton LB, Pilot J, Epstein MS, NOCT study Group. Novel 1 L polyethylene glycol-based bowel preparation NER1006 for overall and right-sided colon cleansing: a randomized controlled phase 3 trial versus trisulfate. Gastrointestinal Endoscopy 2018;87:677-687.

<sup>12</sup> Schreiber S et al. on behalf of the DAYB Study Group. Colon cleansing efficacy and safety with 1 L NER1006 versus sodium picosulfate with magnesium citrate: a randomized phase 3 trial. Endoscopy 2018 Jul 19. doi: 10.1055/a-0639-5070.

	en prise fractionnée avec pause nocturne.	administrée selon le même type de modalité.	
Autres objectifs	Evaluer le taux de détection des adénomes et le taux de détection des polypes avec PLENVU par rapport à la préparation colique du groupe contrôle sur le côlon droit et sur l'ensemble du côlon.		
Méthode	Etudes comparatives, randomisées en simple aveugle <sup>13</sup> , en groupes parallèles, multicentriques.		
Population étudiée	Adultes devant réaliser une coloscopie.		
<b>Critères d'inclusion</b>	Patients âgés de 18 à 85 ans, ambulatoires ou hospitalisés, devant subir une coloscopie de diagnostic, de surveillance ou de dépistage.		
<b>Parmi les critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patient avec une constipation sévère en cours ou dans les 12 derniers mois ;</li> <li>- usage régulier de laxatifs ou de médicaments affectant la motilité du côlon ;</li> <li>- anomalie significative à l'ECG ou antécédent dans les 12 derniers mois, hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque sévère (NYHA III et IV) ;</li> <li>- insuffisance rénale modérée à sévère (DFG 30 ml/min/1,73 m2 dans l'étude MORA et DFG &lt; 60 ml/min/1,73 m2 dans les études NOCT et DAYB) ;</li> <li>- albumine sérique &lt; 3,4 g/dl.</li> </ul>		
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PLENVU, prise en dose fractionnée avec pause nocturne (Fract. P.noct) :</li> <li>- PLENVU, prise unique le matin de l'examen (Tot. Jour exam)</li> <li>- MOVIPREP, prise en dose fractionnée avec pause nocturne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PLENVU, prise en dose fractionnée avec pause nocturne</li> <li>- SUPREP (trisulfates), prise en dose fractionnée avec pause nocturne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PLENVU, prise unique la veille de la coloscopie</li> <li>- CITRAFLEET, prise unique la veille de la coloscopie</li> </ul>
Déroulement de l'étude	29 centres en Europe : Allemagne (3), Belgique (4), Espagne (5), France (2), Italie (5), Pologne (6), Royaume Uni (4)	12 centres aux Etats-Unis	19 centres en Europe : Allemagne, Espagne, Italie, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni.
Critères de jugement principaux	<p>Deux co-critères relatifs à la qualité du lavage colique, évalué à l'aide l'échelle validée « Harefield Cleansing Scale » (HCS), ont été retenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>taux de succès du lavage colique (ensemble du côlon) évalué par l'endoscopiste sur site (et l'évaluateur de la relecture centralisée) à l'aide de l'échelle HCS. Un succès correspondait à un score A ou B sur l'ensemble du côlon alors qu'un score C ou D correspondait à un échec ;</b></li> <li>- <b>taux de lavage colique « Excellent » + « Bon » sur le côlon droit (côlon ascendant et le caecum), évalué par l'endoscopiste sur site (et l'évaluateur de la relecture centralisée) à l'aide de la même échelle (HCS).</b></li> </ul> <p>La qualité du lavage colique était également évaluée par les experts en lecture centralisée grâce à une autre échelle validée (Boston Bowel Preparation Scale ou BBPS).</p>		
Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Critères secondaires</u> analysés avec une gestion du risque alpha, dans l'ordre défini pour leur analyse séquentielle hiérarchisée :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proportion de patients avec au moins un adénome sur le côlon droit ;</li> <li>2. Proportion de patients avec au moins un adénome sur l'ensemble du côlon ;</li> <li>3. Proportion de patients avec au moins un polype dans le côlon droit ;</li> <li>4. Proportion de patients avec au moins un polype sur l'ensemble du côlon.</li> </ol> <p>Les polypes étaient décomptés par segment et par patient par l'endoscopiste sur site ; le comptage des adénomes était déterminé par l'anatomopathologiste sur la base des résultats des analyses de biopsies prélevées pendant la coloscopie.</p>		

<sup>13</sup> Les évaluateurs du lavage colique (endoscopistes sur site et évaluateurs de la relecture centralisée des vidéos de coloscopie) étaient en aveugle vis à vis des préparations attribuées.

	<p><u>Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- observance (carnet patient) : patient considéré comme observant <b>si la prise de chacune des doses était &gt; 75 %</b> ;</li> <li>- acceptabilité évaluée par questionnaire par le patient (consigné dans le carnet patient) ;</li> <li>- tolérabilité évaluée à l'aide du questionnaire BOCLIR (Bowel Cleansing Impact Review) <b>pour les patients de langue anglaise.</b></li> </ul>		
<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b></p>	<p>Nombre de sujets nécessaires : 850 patients</p> <p>En prenant compte un taux de succès du lavage colique sur l'ensemble du côlon de 90 % à la fois pour MOVIPREP et pour PLENVU et sur la base d'une marge de non infériorité de 10% et d'un risque alpha unilatéral de 1,25 % (recours à une procédure de Hochberg pour les 2 critères de jugement principaux), 245 patients par groupe était nécessaire pour démontrer une non infériorité avec une puissance de 90 %.</p>	<p>Nombre de sujets nécessaires : 620 patients</p> <p>En prenant compte un taux de succès du lavage colique sur l'ensemble du côlon de 90% à la fois pour la solution à base de trisulfates et pour PLENVU et sur la base d'une marge de non infériorité de 10% et d'un risque alpha de 1,25%, un échantillon de 245 patients par groupe était nécessaire pour démontrer une non infériorité avec une puissance de 90%. Considérant un taux d'arrêt de traitement d'environ 20%, il était prévu de recruter 620 patients.</p>	<p>Nombre de sujets nécessaires : 530 patients</p> <p>En prenant compte un taux de succès du lavage colique sur l'ensemble du côlon de 70% pour CITRAFLEET et 75 % pour PLENVU et sur la base d'une marge de non infériorité de 10 %, un échantillon de 220 patients par groupe était nécessaire pour démontrer une non infériorité avec une puissance de 90 %. Considérant un taux d'arrêt de traitement d'environ 20 %, il était prévu de recruter 530 patients.</p>
<p><b>Analyse statistique commune aux trois études</b></p>	<p>La non infériorité de PLENVU par rapport au comparateur actif a été évaluée avec une marge de non infériorité de 10 %. Cette marge a été retenue afin de définir une marge avec laquelle la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) de la différence « ne serait pas trop loin de zéro » et compte tenu de l'expérience de précédentes études qui ont évalué la non infériorité en termes de lavage colique de solutions orales telles que MOVIPREP, SUPREP et CITRAFLEET<sup>14</sup>,.</p> <p>Une procédure de Hochberg a été utilisée pour l'analyse sur les deux critères d'évaluation principaux afin de contrôler le risque d'erreur de première espèce.</p> <p>En cas de non infériorité établie sur les 2 critères principaux, la supériorité de PLENVU par rapport au comparateur était jugée significative sur les deux critères si <math>p &lt; 0,025</math> (test exact de Fischer). Si pour l'une des comparaisons, <math>p</math> était <math>&gt; 0,025</math> (résultat non significatif), le résultat sur l'autre critère était considéré comme significatif si <math>p &lt; 0,0125</math>.</p> <p>Des règles étaient également établies pour tester la supériorité si la non infériorité n'était démontrée que sur un seul critère.</p> <p>L'analyse hiérarchisée des critères secondaires clés était conduite seulement si la non infériorité était établie sur chacun des deux critères d'évaluation principaux.</p> <p>L'analyse des autres critères secondaires non hiérarchisés était descriptive sur la population mFAS.</p> <p>Analyse sur les critères de jugement principaux : sur la population mFAS, avec imputation des données manquantes en échec. Analyses de sensibilité en PP et FAS.</p> <p><u>Définition des populations d'analyse</u></p> <p>Population FAS : patients randomisés</p> <p>Population mFAS (en intention de traiter modifiée) : patients randomisés à l'exception de ceux non éligibles et qui n'avaient pas reçu la préparation colique ;</p> <p>Population PP (Per Protocol) : patients éligibles et ayant pris <math>&gt; 75</math> % de chaque dose de la préparation et avec des données post-inclusion sur au moins un des deux critères de jugement principaux et sans déviation majeure au protocole.</p> <p>Population analysée pour tolérance : patients randomisés pour lesquels il ne pouvait être exclu qu'ils aient reçu la préparation colique</p>		

<sup>14</sup> Cf. Dossier laboratoire.

### Description succincte des échelles utilisées pour l'évaluation du lavage colique dans les études

**L'échelle « Harefield Cleansing Scale » (HCS)** permet d'évaluer la qualité du lavage colique d'une préparation colique (Halphen 2013). L'évaluation porte sur la visualisation de la muqueuse de l'ensemble du côlon, divisée en 5 segments (côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant, côlon sigmoïde et rectum) à l'aide d'une échelle graduée sur 5 points :

4 – Côlon vide et propre, sans selles ni liquides

3 – Présence de liquide clair pouvant être aspiré

2 – Liquide brun ou selles semi-liquides restant, pouvant être évacués

1 – Selles semi-solides, n'étant que partiellement évacuables, difficulté pour effectuer la coloscopie

0 – Selles solides et dures ne pouvant être évacuées, coloscopie impossible.

La qualité globale du lavage colique était jugée adéquate si le score obtenu était :

- Score (ou grade) A (tous les segments avec un score de 3 ou 4)

- ou Score (ou grade) B (au moins un segment avec du liquide ou des selles semi-liquides pouvant être aspirés ou avec un score 2, pas de segment noté 0 ou 1).

Était considérée comme un échec, une qualité de lavage colique évaluée C (au moins 1 segment avec des selles semi-solides ou avec un score 1) ou D (au moins 1 segment avec des selles solides et dures ne pouvant être évacuées ou avec un score 0).

La qualité de la préparation colique était jugée comme de « Haute qualité » si les scores obtenus étaient « Excellent » et « Bon » correspondant respectivement aux scores 4 et 3 (Score A).

**L'échelle « Boston Bowel Preparation Scale » (BBPS)** permet d'évaluer la qualité du lavage colique pendant la phase de retrait de l'endoscope (Lai 2009 ; Calderwood 2010). L'évaluation porte sur 3 segments (le côlon droit incluant le côlon ascendant et le caecum, le côlon transverse incluant les flexions, le côlon gauche incluant le côlon descendant, le sigmoïde et le rectum) à l'aide d'une échelle graduée sur 4 points :

Score	Description
0	Segment du côlon non préparé avec une muqueuse non visualisée à cause de matières solides qui ne peuvent être aspirées
1	Des portions de muqueuse sont vues et d'autres non vues à cause de matières solides ou de liquide teinté
2	Résidus minimales de selles ou de liquide teinté, mais le segment est globalement bien vu
3	Muqueuse parfaitement bien vue sans résidu ou liquide teinté

Les scores de chacun des trois segments sont additionnés pour un score final allant de 0 (correspondant à un côlon non prêt) à 9 (correspondant à un côlon parfaitement nettoyé sans résidu coloré).

### **Résultats :**

#### **► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les effectifs par étude et par groupe sont rapportés dans le tableau 1.

Dans les trois études, la majorité des patients étaient ambulatoires (de 83 à 95 % selon l'étude) ; leur âge moyen était compris selon les études entre 52,9 ans (valeur minimum) à 57,5 ans (valeur maximum) avec une répartition équilibrée hommes/femmes.

Dans les études MORA et NOCT, le délai entre la fin de la préparation colique et le début de la coloscopie a varié de 3 à 6 heures pour une majorité de patients. Dans l'étude DAYB, le temps de prise de la dose 2 de préparation différait entre les groupes. Pour la majorité des patients, le délai entre la fin de la préparation colique et le début de la coloscopie rapporté a été compris entre 12 et 15 heures. Pour environ un tiers des patients de cette étude (30,4 % dans le groupe PLENVU et 35 % dans le groupe CITRAFLEET), le délai était inférieur à 12 heures ou compris entre 15 et 18 heures, et pour 8,4 % des patients du groupe PLENVU et 20,3 % du groupe CITRAFLEET.

Dans ces trois études, les patients ayant une constipation sévère, une insuffisance rénale modérée ou sévère et/ou une insuffisance cardiaque sévère n'ont pas été inclus (conformément au protocole pour les études NOCT et DAYB).

► **Critères de jugement principaux : taux de succès du lavage colique évalué avec l'échelle HCS (ensemble du côlon) et taux de lavage colique (« Excellent » + « Bon » sur le côlon droit - ascendant et caecum) évalué par l'endoscopiste (avec relecture centralisée)**

Les résultats des critères de jugement principaux et des critères de jugement secondaires analysés avec gestion du risque alpha sont présentés pour chaque étude et dans chaque groupe dans le tableau 1. En résumé, il ressort que de ces données que :

Dans l'étude MORA (PLENVU versus MOVIPREP) : la non infériorité de PLENVU selon les 2 modalités de prise validées par l'AMM (en prise unique le jour de l'examen et en prise fractionnée avec pause nocturne) a été démontrée versus MOVIPREP en prise fractionnée avec pause nocturne dans les différentes populations d'analyse (mFAS, PP et FAS).

De plus, la supériorité de PLENVU (selon les deux modalités de prise) a été établie par rapport à MOVIPREP pour le critère « taux de succès du lavage colique sur le côlon droit » avec une différence de 16,6% entre les deux groupes dans la population mFAS ( $p < 0,001$ ) si prise fractionnée avec pause nocturne et de 18,7% ( $p < 0,001$ ) si prise unique le jour de l'examen. La supériorité de PLENVU n'a pas été démontrée sur le 2<sup>ème</sup> critère de jugement principal.

Dans l'étude NOCT (PLENVU versus IZINOVA) : la non infériorité de PLENVU en prise fractionnée avec pause nocturne a été démontrée par rapport à IZINOVA en prise fractionnée avec pause nocturne dans les différentes populations d'analyse (mFAS, PP et FAS) sur les 2 critères de jugement principaux évalués.

La supériorité de PLENVU par rapport à IZINOVA n'a pas été démontrée.

Dans l'étude DAYB (PLENVU versus CITRAFLEET) : la non infériorité de PLENVU en prise unique la veille de la coloscopie a été démontrée par rapport à CITRAFLEET en prise unique la veille de la coloscopie dans les différentes populations d'analyse (mFAS, PP et FAS).

Les résultats ne démontrent pas la supériorité de PLENVU par rapport à CITRAFLEET pour ces deux critères.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha**

Dans l'étude MORA (PLENVU versus MOVIPREP) : la non infériorité de PLENVU aux 2 modalités de prise a été démontrée par rapport à MOVIPREP en prise fractionnée avec pause nocturne pour chacun de ces quatre critères secondaires.

Dans l'étude NOCT (PLENVU versus IZINOVA) : la non infériorité de PLENVU en prise fractionnée avec pause nocturne n'a pas été démontrée par rapport à IZINOVA en prise fractionnée avec pause nocturne pour la détection d'au moins un adénome sur le côlon droit. La non-infériorité n'ayant pas été démontrée sur ce premier critère, conformément à la procédure d'analyse séquentielle hiérarchisée, les résultats des trois autres critères ne sont plus démonstratifs.

Dans l'étude DAYB (PLENVU versus CITRAFLEET) : la non infériorité de PLENVU en prise unique la veille de l'examen a été démontrée par rapport à CITRAFLEET en prise unique la veille de l'examen pour chacun de ces quatre critères secondaires.

► **Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés évalués à titre exploratoire**

Ces analyses exploratoires ne permettant de conclure ont suggéré l'absence de différence en termes d'observance (définie la prise de plus des trois quarts du volume requis), d'acceptabilité (évaluée à l'aide d'un questionnaire) et de tolérabilité (évaluée à l'aide d'un questionnaire uniquement chez les patients de langue anglaise) entre PLENVU et les autres préparations coliques évaluées : MOVIPREP (étude MORA), IZINOVA (étude NOCT) et CITRAFLEET (étude DAYB).

## 08.2 Qualité de vie

Néant.

**Tableau 1 : résultats des critères d'efficacité analysés avec gestion du risque alpha dans la population en intention de traiter (mFAS) dans les études MORA, NOCT et DAYB**

	Etude MORA			Etude NOCT		Etude DAYB	
	PLENVU (1)	PLENVU (2)	MOVIPREP	PLENVU (1)	Trisulfates	PLENVU (3)	CITRAFLEET
Nombre de patients randomisés par groupe de traitement	283	283	283	310	311	258	257
Nombre de patients évalués (mFAS)	275	275	272	276	280	250	251
<b>Critères de jugement principaux</b>							
<b>Taux de succès du lavage pour l'ensemble du côlon</b>	92%	89,1%	87,5%	85,1%	85,0%	62,0%	53,8%
<b>Différence intergroupe (<math>\Delta</math> ; IC 97,5%)</b> La non-infériorité est établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à 10%	PLENVU (1) vs MOVIPREP $\Delta = 4,5 \%$ IC 97,5% [- 4,0 %; NP] <u>non-infériorité démontrée</u>  PLENVU (2) vs MOVIPREP $\Delta = 1,6 \%$ IC 97,5% [- 6,9 % ; NP] <u>non-infériorité démontrée</u>			$\Delta = 0,14 \%$ IC 97,5% [- 8,15 % ; NP] <u>non-infériorité démontrée</u>		$\Delta = 8,2 \%$ IC 97,5% [- 0,5 % ; NP] <u>non-infériorité démontrée</u>	
<b>Taux de succès du lavage pour le côlon droit</b>	31,6%	33,8%	15,1%	35,9%	29,3%	4,4%	1,2%
<b>Différence intergroupe (<math>\Delta</math> ; LCL ; p)</b> La non-infériorité est établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à 10%	PLENVU (1) vs MOVIPREP $\Delta = 16,6 \%$ IC 97,5% [- 8,1 %; NP] P < 0,001 <u>supériorité démontrée</u>  PLENVU (2) vs MOVIPREP $\Delta = 18,7 \%$ IC 97,5% [- 10,3 % ; NP] p < 0,001 <u>supériorité démontrée</u>			$\Delta = 6,58 \%$ IC 97,5% [- 1,69 % ; NP] <u>non infériorité démontrée</u>		$\Delta = 3,2 \%$ IC 97,5% [- 5,6 % ; NP] <u>non-infériorité démontrée</u>	
<b>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</b>							
<b>Taux de détection d'au moins un adénome sur le côlon droit</b>	11,6%	11,6%	8,1%	14,1%	17,1%	6,4%	4,0%
<b>Différence intergroupe (<math>\Delta</math> ; LCL ; p)</b>	PLENVU (1) vs MOVIPREP $\Delta = 3,6 \%$ IC 97,5% [- 4,8 %; NP] <u>non infériorité démontrée</u>  PLENVU (2) vs MOVIPREP $\Delta = 3,6 \%$ IC 97,5% [-4,8 %; NP] <u>non infériorité démontrée</u>			$\Delta = - 3,01 \%$ IC 97,5% [- 11,36 % ; NP] <b>non infériorité non établie</b>		$\Delta = 2,4 \%$ IC 97,5% [- 6,4 % . NP] <u>non-infériorité démontrée</u>	
<b>Taux de détection d'au moins un adénome sur l'ensemble du côlon (proportion de patients)</b>	26,5%	27,6%	26,8%	<b>33,7%</b>	<b>35,0%</b>	22,0%	18,7%

<b>Différence intergroupe (<math>\Delta</math> ; LCL ; p)</b>	PLENVU (1) vs MOVIPREP $\Delta = - 0,3 \%$ IC 97,5% [- 8,7 %; NP] <u>non infériorité démontrée</u>			<b>résultat non interprétable</b>	PLENVU (2) vs MOVIPREP $\Delta = 0,8 \%$ IC 97,5% [- 7,7 % ; NP] p = 0,455 <u>non infériorité démontrée</u>			$\Delta = 3,3 \%$ IC 97,5% [- 5,6 % ; NP] <u>non infériorité démontrée</u>	
	Taux de détection d'au moins un polype sur le côlon droit				23,3%	18,5%	16,2%		<b>18,5%</b>
<b>Différence intergroupe (<math>\Delta</math> ; LCL ; p)</b>	PLENVU (1) vs MOVIPREP $\Delta = 7,1 \%$ IC 97,5% [- 1,4 % ; NP] <u>non infériorité démontrée</u>			<b>résultat non interprétable</b>	PLENVU (2) vs MOVIPREP $\Delta = 2,4 \%$ IC 97,5% [- 6,1 %; NP] <u>non infériorité démontrée</u>			$\Delta = 3,3 \%$ IC 97,5% [- 5,6 % ; NP] <u>non infériorité démontrée</u>	
	Taux de détection d'au moins un polype sur l'ensemble du côlon (proportion de patients)				44,0%	45,1%	44,5%		<b>45,7%</b>
<b>Différence intergroupe (<math>\Delta</math> ; LCL ; p)</b>	PLENVU (1) vs MOVIPREP $\Delta = - 0,5 \%$ IC 97,5% [- 8,9 %; NP] <u>non infériorité démontrée</u>			<b>résultat non interprétable</b>	PLENVU (2) vs MOVIPREP $\Delta = 0,6 \%$ IC 97,5% [- 7,8 % ; NP] <u>non infériorité démontrée</u>			$\Delta = 3,0 \%$ IC 97,5% [- 6,0 % ; NP] <u>non infériorité démontrée</u>	

$\Delta$  : valeur de la différence intergroupe en pourcentage ; **LCL** : borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatérale à 97,5% de la différence intergroupe en pourcentage – la valeur de la LCL doit être supérieure à - 10 % (marge de non infériorité) pour que la non-infériorité soit établie.

Différentes modalités de prise étaient possibles selon l'étude : PLENVU (1) : prise fractionnée avec prise nocturne ; PLENVU (2) : prise unique le jour de l'examen ; PLENVU (3) : prise unique la veille de l'examen. NP : non précisé.

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

Les résultats présentés sont issus d'une analyse des données des trois études cliniques de phase III ; 1028 patients ont reçu PLENVU selon trois protocoles distincts d'administration : 524 en dose fractionnée avec pause nocturne (étude MORA, étude NOCT) ; 504 en totalité soit la veille de l'examen (Etude DAYB), soit le jour de l'examen (étude MORA).

Sont indiquées dans les tableaux ci-dessous la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable ou un effet indésirable et celle des événements les plus fréquents dans les études de phase III. Il ressort de ces données que la proportion des patients ayant eu au moins un événement indésirable ou un effet indésirable a été plus élevée dans les groupes PLENVU que dans les groupes contrôle. La majorité des cas ont été de sévérité faible ou modérée.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les nausées et vomissements et la survenue de déshydratations (cf. tableaux 2 et 3 pour les proportions selon l'étude, le groupe de traitement et la modalité de prise fractionnée ou non de la préparation colique).

Evénements d'intérêts :

- **nausées et vomissements** : globalement, chez les patients ayant reçu PLENVU, 56 cas de vomissement ont été rapportés dont  $\frac{3}{4}$  était de sévérité faible (44 faible ; 12 modérée). L'incidence des événements « vomissement et nausée » a été respectivement de 5,4 % et 5,2 % sous PLENVU.
- **Déshydrations** : 16 sur 18 patients ayant une déshydratation ont reçu PLENVU (8 dans l'étude NOCT, 5 dans l'étude MORA, 3 dans l'étude DAYB). Trois de ces déshydratations ont été jugées de sévérité modérée, toutes étaient jugés liées au traitement sauf deux dans l'étude NOCT.
- **Hypernatrémie** : les patients sous PLENVU ont eu plus fréquemment des hausses individuelles de la natrémie entre l'inclusion et le jour de l'examen que ceux des groupes contrôle. La fréquence des natrémies > 145 mmol/L a varié de 5,1% à 39,3% dans les groupes PLENVU versus 0% à 4,2% dans les groupes contrôles le jour de l'examen (cf. tableau 4).

A noter que des cas de diminution du débit de filtration glomérulaire (GFR) ont été rapportés : 5 cas sous PLENVU, 5 cas sous trisulfates et 1 cas sous CITRAFLEET.

Deux cas d'hypokaliémie (1 cas sous PLENVU dans l'étude DAYB et 1 cas sous trisulfates dans l'étude NOCT) ont été rapportés.

Des effets indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement ont été observés chez 4 patients : 2 cas de vomissements sous PLENVU (1 cas dans l'étude DAYB et 1 cas sous PLENVU en prise unique le matin de l'examen dans l'étude MORA) ; 1 cas de douleur abdominale sous trisulfates (étude NOCT) et 1 cas de vomissement sous MOVIPREP (étude MORA).

Il n'y pas eu de décès et aucun des 5 cas d'événements indésirables graves n'a été jugé lié au traitement.

**Tableau 2 : événements indésirables survenus dans les études cliniques NOCT, MORA et DAYB**

EI Événement indésirable au cours du traitement	Nombre de patients (%)						
	NOCT		MORA			DAYB	
	PLENVU Fract.P noct N=262	Trisulfates Fract.P noct N=265	PLENVU Fract.P noct N=262	PLENVU Tot. le matin N=269	MOVIPREP Fract.P noct N=263	PLENVU Tot. la veille N=235	CITRAFLEET Tot. la veille N=241
Patients avec EI	72 (27,5)	49 (18,5)	46 (17,6)	49 (18,2)	31 (11,8)	40 (17,0)	24 (10,0)
Patients avec EI lié au traitement	39 (14,9)	25 (9,4)	31 (11,8)	40 (14,9)	20 (7,6)	28 (11,9)	10 (4,1)
Patients avec EI grave	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,8)	0	0	1 (0,4)	0
Sévérité							
Faible	41 (15,6)	30 (11,3)	43 (16,4)	43 (16,0)	27 (10,3)	31 (13,2)	19 (7,9)
Modérée	27 (10,3)	16 (6,0)	1 (0,4)	5 (1,9)	4 (1,5)	5 (2,1)	4 (1,7)
Sévère	4 (1,5)	3 (1,1)	1 (0,4)	0	0	2 (0,9)	1 (0,4)
EI entraînant un arrêt de traitement	0	1 (0,4)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0
EI lié au traitement entraînant un arrêt de traitement	0	1 (0,4)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0

Différentes modalités de prise étaient possibles selon l'étude : Fract. P noct : prise fractionnée avec prise nocturne ; Tot. Le matin : prise unique le jour de l'examen ; Tot. la veille : prise unique la veille de l'examen.

**Tableau 3 : événements indésirables les plus fréquents par classe système organe survenus dans les études cliniques NOCT, MORA et DAYB.**

EI = Evénement indésirable au cours du traitement Classe système organe Terme préféré	Nombre de patients (%)						
	NOCT		MORA			DAYB	
	PLENVU Fract.P noct N=262	Trisulfates Fract.P noct N=265	PLENVU Fract.P noct N=262	PLENVU Tot. le matin N=269	Moviprep Fract.P noct N=263	PLENVU Tot. la veille N=235	CITRAFLEET Tot. la veille N=241
Patients avec EI	72 (27,5)	49 (18,5)	46 (17,6)	49 (18,2)	31 (11,8)	40 (17,0)	24 (10,0)
Affections gastro-intestinales	42 (16,0)	25 (9,4)	31 (11,8)	34 (12,6)	18 (6,8)	25 (10,6)	9 (3,7)
Vomissement	16 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,2)	18 (6,7)	3 (1,1)	11 (4,7)	0
Nausée	18 (6,9)	5 (1,9)	15 (5,7)	14 (5,2)	9 (3,4)	6 (2,6)	2 (0,8)
Douleur abdominale	0	1 (0,4)	3 (1,1)	1 (0,4)	6 (2,3)	8 (3,4)	3 (1,2)
Bouche sèche	0	0	3 (1,1)	3 (1,1)	0	2 (0,9)	1 (0,4)
Sensibilité abdominale	6 (2,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	0	0
Investigations	11 (4,2)	6 (2,3)	7 (2,7)	5 (1,9)	2 (0,8)	6 (2,6)	4 (1,7)
Diminution filtration glomérulaire	4 (1,5)	5 (1,9)	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)
Affections du métabolisme et de la nutrition	12 (4,6)	5 (1,9)	3 (1,1)	6 (2,2)	1 (0,4)	3 (1,3)	0
Déshydratation	8 (3,1)	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,4)	3 (1,3)	0
Affections du système nerveux	7 (2,7)	7 (2,6)	6 (2,3)	5 (1,9)	7 (2,7)	5 (2,1)	5 (2,1)
Céphalée	5 (1,9)	2 (0,8)	4 (1,5)	2 (0,7)	4 (1,5)	4 (1,7)	4 (1,7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5 (1,9)	5 (1,9)	2 (0,8)	6 (2,2)	11 (4,2)	2 (0,9)	1 (0,4)
Soif	0	0	2 (0,8)	5 (1,9)	2 (0,8)	0	0
Fatigue	4 (1,5)	3 (1,1)	0	0	5 (1,9)	0	0
Infections et infestations	6 (2,3)	7 (2,6)	2 (0,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	5 (2,1)	1 (0,4)

Différentes modalités de prise étaient possibles selon l'étude : Fract. P noct : prise fractionnée avec prise nocturne ; Tot. Le matin : prise unique le jour de l'examen ; Tot. la veille : prise unique la veille de l'examen.

**Tableau 4 : fréquences de variations individuelles à la hausse de sodium, potassium et chlorures dans les groupes PLENVU et contrôles des études NOCT, MORA et DAYB**

	Etude NOCT		Etude MORA			Etude DAYB	
	PLENVU Fract.P noct	Trisulfates Fract.P noct	PLENVU Fract.P noct	PLENVU Tot. le matin	Moviprep Fract.P noct	PLENVU Tot.la veille	CITRAFLEET Tot.la veille
N	<b>262</b>	<b>265</b>	<b>262</b>	<b>269</b>	<b>263</b>	<b>235</b>	<b>241</b>
Sodium > 145 mmol/L							
V2	<b>103 (39,3)</b>	11 (4,2)	35 (13,4)	47 (17,5)	0	<b>12 (5,1)</b>	1 (0,4)
V3	9 (3,4)	7 (2,6)	1 (0,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	4 (1,7)	1 (0,4)
V4 <sup>a</sup>	6 (2,3)	6 (2,3)	7 (2,7)	2 (0,7)	1 (0,4)	2 (0,9)	3 (1,2)
Potassium > 5 mmol/L							
V2	6 (2,3)	5 (1,9)	3 (1,1)	7 (2,6)	4 (1,5)	2 (0,9)	0
V3	2 (0,8)	2 (0,8)	7 (2,7)	7 (2,6)	11 (4,2)	3 (1,3)	6 (2,5)
V4 <sup>a</sup>	1 (0,4)	2 (0,8)	8 (3,1)	7 (2,6)	5 (1,9)	5 (2,1)	4 (1,7)
Chlorure > 105 mmol/L							
V2	54 (20,6)	4 (1,5)	45 (17,2)	58 (21,6)	6 (2,3)	24 (10,2)	0
V3	8 (3,1)	3 (1,1)	8 (3,1)	9 (3,3)	9 (3,4)	6 (2,6)	7 (2,9)
V4 <sup>a</sup>	9 (3,4)	3 (1,1)	4 (1,5)	4 (1,5)	4 (1,5)	2 (0,9)	3 (1,2)

<sup>a</sup>Taux de valeurs manquantes élevé, car non obligatoire initialement dans le protocole

Fract. P. noct : prise fractionnée avec pause nocturne ; Tot. le matin : prise unique le matin du jour de l'examen ; Tot.la veille : prise unique la veille de l'examen

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le Plan de gestion des risques (PGR version 2.0 du 28 Novembre 2016) ne prévoit pas la mise en place d'études cliniques post-AMM, ni de mesures particulières de minimisation des risques hors des activités de routine de pharmacovigilance. Le résumé actualisé des risques importants identifiés et potentiels, des informations manquantes concernant PLENVU est présenté ci-dessous :

Nature des risques		Actions prévues
<b>Risques importants identifiés</b>	Déshydratation Troubles électrolytiques Augmentation transitoire de la pression artérielle Augmentation transitoire des enzymes hépatiques Réactions allergiques (incluant l'anaphylaxie)	Activités de routine de pharmacovigilance
<b>Risques importants potentiels</b>	Arythmies (dont fibrillations auriculaires) Perforations / aggravation de l'état des patients avec un mégacôlon toxique résultant d'une maladie inflammatoire sévère de l'intestin Inhalation chez les patients avec un niveau de conscience diminué/ patients sévèrement fragilisés particulièrement si la préparation est administrée par une sonde naso-gastrique Insuffisance cardiaque Insuffisance rénale	
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez les patients avec un déficit en G6PD Utilisation pédiatrique Utilisation chez la femme enceinte / allaitante	

### 8.3.3 Données issues du RCP

« La diarrhée est un effet attendu de la préparation intestinale. En raison de la nature de l'examen, les effets indésirables apparaissent chez la majorité des patients durant la procédure de lavage intestinal. Bien que ces effets varient selon les préparations, des nausées, des vomissements, des ballonnements, des douleurs abdominales, une irritation anale et des troubles du sommeil ont fréquemment lieu chez les patients effectuant une préparation intestinale. Une déshydratation peut survenir suite à la diarrhée et/ou aux vomissements. »

Le RCP précise également que les effets indésirables fréquents attendus ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) sont les suivants : vomissements, nausées, déshydratation.

La rubrique « Mise en garde » fait état notamment des éléments suivants :

- Tout comme les autres produits contenant du macrogol, des réactions allergiques, incluant les symptômes suivants : éruption cutanée, urticaire, prurit, angioœdème et anaphylaxie, sont possibles.
- PLENVU doit être administré avec précaution chez les patients fragiles ou déficients et doit être également administré avec précaution chez les patients présentant :
  - des troubles de la déglutition, avec tendance à l'inhalation ou à la régurgitation, ou avec un niveau de conscience diminué. Ces patients doivent être surveillés attentivement durant l'administration et plus particulièrement encore si celle-ci se fait par sonde naso-gastrique,
  - une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute/1,73m<sup>2</sup>),
  - une insuffisance cardiaque (NYHA grade III ou IV),
  - un risque d'arythmie, par exemple les patients présentant ou recevant un traitement pour une maladie cardiovasculaire, pour une maladie thyroïdienne ou pour un déséquilibre électrolytique,
  - une déshydratation,
  - des poussées sévères de maladie inflammatoire de l'intestin.

Pour les patients fragiles et déficients, les patients à l'état précaire, ceux souffrant d'insuffisance rénale sévère, d'arythmie et ceux présentant un risque de déséquilibre électrolytique, le médecin

devra envisager un traitement électrolytique avant et après la prise de PLENVU ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale et de l'ECG le cas échéant. Toute suspicion de déshydratation doit être corrigée avant l'utilisation de PLENVU.

De rares cas d'arythmies graves, y compris la fibrillation auriculaire, associés à l'utilisation de laxatifs osmotiques pour la préparation intestinale ont été rapportés. Elles surviennent principalement chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque et des troubles électrolytiques sous-jacents. »

#### 8.3.4 Données issues de la pharmacovigilance

« A la suite des résultats d'une enquête française de pharmacovigilance sur les préparations coliques, l'ANSM a rappelé les risques liés à leur utilisation<sup>15,16</sup>.

Des troubles hydro-électrolytiques survenant parfois dans un contexte de mésusage peuvent être à l'origine de décompensation cardiaque, de troubles du rythme ou de troubles neurologiques. Des manifestations allergiques ont également été mises en évidence, ainsi qu'un risque d'atteinte rénale, notamment avec les laxatifs phosphatés et sulfatés.

Les préparations coliques sont indiquées pour les explorations radiologiques et endoscopiques du côlon. Certaines spécialités sont également indiquées pour la préparation à la chirurgie colique. Il est important de rappeler que les préparations coliques ne sont pas indiquées dans le traitement de la constipation, excepté NORMACOL, lavement<sup>17</sup>. [...]

Toutes les préparations coliques exposent à la survenue d'effets indésirables potentiellement graves. Une enquête de pharmacovigilance menée en 2017 montre qu'il est particulièrement important de prendre en compte :

- le risque allergique : choc anaphylactique, angioedème, urticaire ;
- le risque de désordres hydro-électrolytiques ayant comme conséquence potentielle des décompensations cardiaques avec œdème aigu du poumon, des troubles du rythme ou des troubles neurologiques tels que des convulsions.

Cette enquête a également mis en évidence des atteintes rénales : quelques cas d'insuffisance rénale irréversible ont été rapportés avec les préparations phosphatées et sulfatées.

Certaines populations sont plus à risque de présenter ces effets indésirables :

- personnes âgées,
- patients avec antécédents cardio-respiratoires,
- patients insuffisants rénaux ou à risque de désordres hydro-électrolytiques (notamment les patients traités par diurétiques).

[...]

Pour rappel, toutes les préparations coliques sont en particulier contre-indiquées en cas de déshydratation et d'insuffisance cardiaque sévère. De plus, les préparations coliques phosphatées et sulfatées sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Enfin, compte tenu de leur indication thérapeutique, de leur profil de risque ainsi que du risque de mésusage de ces médicaments, les préparations coliques administrées par voie orale sont soumises à prescription médicale.<sup>18</sup> »

<sup>15</sup> Compte-rendu du Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 30/01/2018 (05/07/2018) application/pdf (377 ko).

<sup>16</sup> Cf. Risques liés à l'utilisation des préparations coliques – ANSM - Point d'information 12 :11/2018.

<sup>17</sup> NORMACOL LAVEMENT Adultes (à partir de 15 ans) et NORMACOL LAVEMENT Enfants (à partir de 3 ans) sont indiqués « pour la préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde » et « pour le traitement symptomatique de la constipation basse notamment par dyschésie rectale. »

<sup>18</sup> Risques liés à l'utilisation des préparations coliques – ANSM. Point d'information 12/11/2018

## 08.4 Résumé & discussion

PLENVU, laxatif osmotique sous forme de poudre pour solution buvable associant polyéthylène glycol PEG 3500, acide ascorbique/ascorbate de sodium, sulfate de sodium et électrolytes a une composition proche de celle de MOVIPREP, solution buvable, la quantité d'acide ascorbique, donc le pouvoir osmotique, étant plus importante dans PLENVU. Les modalités d'administration de PLENVU et de MOVIPREP sont différentes : hydratation par 2000 mL d'eau pour PLENVU au lieu de 3 000 mL pour MOVIPREP. Trois modalités de prise de PLENVU sont validées par l'AMM et ont été évaluées : en prise fractionnée avec pause nocturne et en prise unique le jour de l'examen ou la veille de l'examen.

### **Efficacité**

L'efficacité de PLENVU a été évaluée dans trois études de phase III, comparatives, randomisées en simple aveugle, de non-infériorité (avec possibilité de tester la supériorité dans un second temps). Le comparateur de l'étude était cliniquement pertinent et a été :

- MOVIPREP (PEG et acide ascorbique) dans l'étude MORA
- SUPREP/IZINOVA (trisulfates) dans l'étude NOCT
- CITRAFLEET (picosulfate et acide citrique) dans l'étude DAYB.

Les deux critères de jugement principaux étaient la qualité de la préparation colique globale selon une échelle validée (HCS) et la qualité de la préparation du côlon droit selon la même échelle évalués par l'endoscopiste (avec relecture centralisée).

Dans ces 3 études, la non infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC à 97,5 % (unilatéral) excluait une différence de 10% ou plus en faveur du comparateur pour chacun des deux critères principaux sur la population FAS et PP.

Quatre critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés dans l'ordre suivant :

1. Proportion de patients avec au moins un adénome sur le côlon droit ;
2. Proportion de patients avec au moins un adénome sur l'ensemble du côlon ;
3. Proportion de patients avec au moins un polype dans le côlon droit ;
4. Proportion de patients avec au moins un polype sur l'ensemble du côlon.

PLENVU a démontré sa non infériorité versus les 3 préparations coliques évaluées en termes de taux de succès du lavage colique de l'ensemble du côlon et de lavage du colon droit (critères de jugement principaux). La supériorité (objectif secondaire) a été démontrée dans une seule étude versus MOVIPREP pour le seul critère proportion de succès du lavage colique du colon droit.

Dans l'étude MORA (PLENVU versus MOVIPREP) : 849 patients ont été randomisés et la non infériorité de PLENVU versus MOVIPREP en prise fractionnée a été établie sur les 2 co-critères de jugement :

- le taux de succès du lavage de l'ensemble du côlon a été de 92,0% avec PLENVU (prise fractionnée avec prise nocturne) versus 87,5% avec MOVIPREP ( $\Delta = 4,5 \%$ ,  $IC_{97,5\%} [- 4,0 \%$  ; NP] ; non infériorité établie avec une borne de non infériorité - BNI fixée à 10% mais supériorité non établie. De même le taux de succès du lavage de l'ensemble du côlon a été de 89,1% avec PLENVU (prise unique le jour de l'examen) versus 87,5% avec MOVIPREP ( $\Delta = 1,6 \%$ ,  $IC_{97,5\%} [- 6,9 \%$  ; NP] ; non infériorité établie avec une borne de non infériorité - BNI fixée à 10% mais supériorité non établie.
- le taux de succès du lavage pour le côlon droit a été de 31,6% avec PLENVU (prise fractionnée avec prise nocturne) et de 15,1 % avec MOVIPREP ( $\Delta = 16,6 \%$ ,  $IC_{97,5\%} [- 8,1 \%$  ; NP] ; non-infériorité et supériorité établie ( $p < 0,001$ ). De même, le taux de succès du lavage pour le côlon droit a été de 33,8 % avec PLENVU (prise unique le jour de l'examen) et de 15,1% avec MOVIPREP ( $\Delta = 18,7 \%$ ,  $IC_{97,5\%} [- 10,3 \%$  ; NP] ; non-infériorité et supériorité établie ( $p < 0,001$ ).

De plus, la non infériorité du PLENVU, a été établie sur les quatre critères de jugement secondaires (notamment TDA (à définir) respectivement de 26,5% et 26,8%).

Dans l'étude NOCT (PLENVU versus SUPREP/IZINOVA) : 621 patients ont été randomisés et la non infériorité de PLENVU versus trisulfates en prise fractionnée a été établie sur les 2 co-critères de jugement :

- le taux de succès du lavage de l'ensemble du côlon a été de 85,1% versus 85,0% ( $\Delta = 0,14$  %,  $IC_{97,5\%}$  [- 8,15 % ; NP] ; non infériorité établie mais supériorité non établie);
- le taux de succès du lavage pour le côlon droit a été de 35,9% versus 29,3 ( $\Delta = 6,58$  %,  $IC_{97,5\%}$  [- 1,69 % ; NP] ; non infériorité établie mais supériorité non établie).

La non infériorité du PLENVU versus trisulfates n'a pas été établie sur les 4 critères de jugement secondaires.

Dans l'étude DAYB (PLENVU versus CITRAFLEET) : 515 patients ont été randomisés et la non infériorité du PLENVU par rapport à CITRAFLEET a été établie sur les 2 co-critères de jugement :

- le taux de succès du lavage de l'ensemble du côlon a été de 62,0% versus 53,8% ( $\Delta = 8,2$  %,  $IC_{97,5\%}$  [- 0,5 % ; NP] ; non infériorité établie mais supériorité non établie .
- le taux de succès du lavage pour le côlon droit a été de 4,4% et 1,2% ( $\Delta = 3,2$  %,  $IC_{97,5\%}$  [- 5,6 % ; NP], non infériorité établie mais supériorité non établie).

La non infériorité de PLENVU versus CITRAFLEET a été établie sur les 4 critères de jugement secondaires. Dans cette étude on relève un taux de préparation satisfaisante au niveau du côlon droit inhabituellement bas. Ce faible taux est probablement lié aux modalités de la prise utilisée dans l'étude (prise unique le soir au lieu de la prise fractionnée actuellement recommandée). Cette modalité de prise est toutefois validée par l'AMM pour PLENVU.

### **Evénements et effets indésirables**

Les événements indésirables (EI) semblent globalement plus fréquents avec PLENVU qu'avec les autres préparations coliques évaluées, notamment les ceux d'ordre digestifs (10,6 à 16% versus 3,7 à 9,4% selon les comparateurs).

Compte tenu de la réduction du volume de liquide proposée pour les patients recevant PLENVU, les risques potentiels de cette préparation concernent la survenue de troubles hydro-électrolytiques : ainsi, une déshydratation clinique a été rapportée chez 0,4 à 3,1% des patients sous PLENVU versus 0 à 0,4% avec les comparateurs. Des désordres hydro-électrolytiques ont été très fréquemment rapportés, notamment des hypernatrémies > 145 mmol/L : de 5,1 à 39,3% dans les groupes PLENVU versus 0 à 4,2% dans les groupes contrôles. Des « diminutions du débit de filtration glomérulaire » sont rapportées chez 0 à 1,5% des patients sous PLENVU versus 0 à 1,9% pour les comparateurs. Or le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle est possible sous PLENVU. Ces effets sont attendus au vu du mécanisme d'action et d'une prise de liquide recommandée plus faible que pour les comparateurs.

L'ANSM, en novembre 2018, a rappelé que toutes les préparations coliques exposent à la survenue d'effets indésirables potentiellement graves. Une enquête de pharmacovigilance menée en 2017 montre qu'il est particulièrement important de prendre en compte le risque allergique et le risque de désordres hydro-électrolytiques ayant comme conséquence potentielle des décompensations cardiaques avec œdème aigu du poumon, des troubles du rythme ou des troubles neurologiques tels que des convulsions. Les populations les plus à risque de présenter ces effets indésirables sont les personnes âgées, les patients avec antécédents cardio-respiratoires, les patients insuffisants rénaux ou à risque de désordres hydro-électrolytiques (notamment les patients traités par diurétiques). Le risque de mésusage était également souligné.

### **Discussion**

La portée des résultats des études ayant comparé PLENVU à 3 préparations coliques (MOVIPREP, IZINOVA et CITRAFLEET) est limitée par les éléments suivants :

- la transposabilité des résultats à la pratique courante n'est pas assurée au regard des critères d'inclusion de l'étude : les patients ayant une constipation sévère, une insuffisance cardiaque ou rénale sévère correspondant aux patients les plus à risque de complication et les plus difficiles à préparer n'ont pas été inclus. De plus, l'âge moyen des patients dans les essais était de 55 ans alors qu'en France le dépistage du cancer colorectal est préconisé entre 50 et 74 ans et que l'âge moyen de diagnostic est de 70 ans ;

- l'absence de démonstration de la supériorité de PLENVU sur la qualité de la préparation de l'ensemble du côlon ou le taux de détection des adénomes par rapport aux comparateurs ;
- les taux de succès de la préparation du colon droit en prise unique la veille versus CITRAFLEET très inférieurs aux taux attendus dans l'étude DAYB ;
- l'analyse de la préparation au niveau du côlon droit (un des co-critères de jugement principaux) est médicalement pertinente dans la mesure où il s'agit de la localisation où le risque de méconnaître une lésion est le plus important, il est discutable d'en faire le co-critère principal de jugement dans la mesure où le but premier de la préparation est d'obtenir une visualisation satisfaisante de l'ensemble de la muqueuse colique. Parmi les critères secondaires, le taux de détection global des adénomes (TDA) est un critère consensuel validé de qualité des coloscopies et aurait pu être en premier dans la hiérarchisation.

De plus le profil de tolérance de PLENVU est marqué par:

- des effets indésirables digestifs plus fréquents avec PLENVU qu'avec les comparateurs des études ;
- un risque de déshydratation et de troubles hydro-électrolytiques accru observé dans les groupes PLENVU. Il est lié probablement aux modalités d'administration de PLENVU avec un volume de liquide à absorber moindre que celui des comparateurs. Et ce risque de déshydratation pourrait être plus important en conditions réelles d'utilisation dans la mesure où les coloscopies sont réalisées en France majoritairement (90%) sous anesthésie générale, ce qui implique un délai entre la dernière prise d'eau et l'examen d'au moins 2h ;
- l'absence de données démontrant une meilleure acceptabilité de cette préparation colique, ce qui est regrettable.

Au total, compte tenu des données d'efficacité démontrant principalement la non-infériorité de PLENVU aux autres préparations coliques et des données de tolérance « en faveur d'un sur-risque en termes de troubles digestifs, troubles hydro-électrolytiques », d'une transposabilité non assurée notamment chez les patients fragiles ou à risque de complication et, de l'absence de bénéfice démontré en termes d'acceptabilité et de tolérabilité, il n'est pas attendu d'impact de PLENVU sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients. En conséquence, PLENVU n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical par ailleurs déjà couvert.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

Les recommandations françaises sur la préparation colique pour la coloscopie publiées par la SFED en 2011<sup>19,20</sup> ont été complétées par une position commune SFED/ SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) sur le délai entre la prise de la préparation colique et l'anesthésie générale en 2016<sup>21</sup>.

Ces recommandations ne distinguent pas de préparations coliques à administrer en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention mais rappellent les contre-indications et précautions d'emploi à respecter chez certains patients pour chacune des préparations. Elles considèrent les solutions à base de PEG 4 L comme des standards, pour lesquelles elles préconisent une administration en prise fractionnée avec pause nocturne.

Chez les sujets à risque, les patients dialysés ou diabétiques, la SFED recommande les solutions à base de PEG, et en cas de patients atteints de MICI non associé à l'acide ascorbique. Il est indiqué que les solutions à base de PEG induisent peu de désordres hydroélectrolytiques et ont une meilleure tolérance que le phosphate de sodium en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique et d'insuffisance cardiaque congestive.

Comme des hypokaliémies et plus rarement des hyponatrémies ont été décrites chez les sujets de plus de 85 ans après administration de PEG, il est préconisé de réaliser un ionogramme sanguin avant la coloscopie dans cette population particulièrement à risque.

Pour rappel, les préparations coliques administrées par voie orale, RECHOLAN et COLOKIT, à base de phosphate de sodium, sont préconisées par la Commission en 2<sup>ème</sup> intention car « ces préparations peuvent entraîner des troubles électrolytiques, parfois mortels et des atteintes rénales. L'âge avancé et la déshydratation sont deux facteurs de risque majeurs de ces accidents. » Deux sociétés savantes françaises (SFED / SFAR) recommandent d'ailleurs d'utiliser avec précaution les préparations coliques à base de phosphate de sodium chez les patients ayant un risque accru de troubles électrolytiques.

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 les recommandations récentes de deux sociétés savantes françaises<sup>22</sup>, **la prise fractionnée avec pause nocturne** entre la veille et les heures qui précèdent l'examen est plus efficace que la prise en une fois la veille. **Il est préconisé de respecter un jeûne de 6 heures pour les solides et de 2 à 3 heures pour les liquides avant le début de la coloscopie sous anesthésie générale. Le délai recommandé entre la fin de la prise et la réalisation de la coloscopie est compris entre 3 et 5 heures afin d'assurer une qualité optimale de la préparation colique.**

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

---

<sup>19</sup> Heresbach D, Boustière C, Coffin B, Choukroun G, Hagège H et al. Consensus en endoscopie digestive : préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. Acta Endosc 2011;41:145-52.

<sup>20</sup> Heresbach D. Addendum : précision sur les préparations coliques à base de picosulfate de sodium. Acta Endosc. DOI 10.1007/s10190-012-0228-y.

<sup>21</sup> Bulois P et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. Septembre 2016.

<sup>22</sup> Bulois P et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. Septembre 2016.

Au total, le choix thérapeutique de la préparation colique repose sur les caractéristiques du patient (antécédents, traitements concomitants, expérience éventuelle avec de précédentes préparations coliques), des contre-indications et précautions d'emploi à respecter pour chaque type de préparation.

### **Place de PLENVU dans le lavage colique**

Considérant :

- les résultats des études cliniques ayant principalement montré la non-infériorité de PLENVU par rapport à trois comparateurs cliniquement pertinents (MOVIPREP, IZINOVA et CITRAFLEET) mais dans une population très sélectionnée (âge des patients inclus, non-inclusion des patients les plus à risque de complications à savoir ceux ayant une constipation sévère, une insuffisance cardiaque ou rénale sévère) ce qui interroge sur la transposabilité des résultats à la pratique clinique courante ;
- l'absence de supériorité démontrée versus ces comparateurs sur l'efficacité du lavage colique en termes de qualité de préparation de l'ensemble du colon ou de taux de détection des adénomes,
- le taux d'efficacité très faible en termes de qualité de lavage du colon droit observé dans l'étude versus CITRAFLEET en prise unique la veille,
- l'absence de démonstration d'un avantage en termes d'acceptabilité par rapport aux comparateurs,
- le signal en faveur d'un risque majoré de troubles hydro-électrolytiques potentiellement graves notamment un risque de déshydratation et d'hyponatrémie (jusqu'à 39%) et d'effets indésirables digestifs,
- l'absence de comparaison aux autres préparations coliques de référence à base de macrogol,

et dans un contexte où il existe de nombreuses alternatives, la Commission considère que PLENVU n'a pas d'intérêt pour effectuer le lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant une exploration endoscopique ou radiologique et chirurgie colique. Le caractère de gravité de la maladie est défini par les résultats de l'exploration.

► PLENVU est un médicament à visée de préparation diagnostique.

► Compte tenu :

- de l'absence de démonstration de supériorité versus les autres préparations coliques en termes d'amélioration de la qualité du lavage de l'ensemble du colon et du taux de détection des adénomes,
- des insuffisances des études en termes de représentativité des patients inclus (âge des patients inclus, non-inclusion des patients les plus à risque de complications à savoir ceux ayant une constipation sévère, une insuffisance cardiaque ou rénale sévère),
- du risque majoré de troubles hydroélectriques potentiellement graves avec notamment un risque de déshydratation et d'hyponatrémie (jusqu'à 39% d'hyponatrémie) et l'augmentation des effets indésirables digestifs,

le rapport efficacité/effets indésirables de cette préparation colique, chez l'adulte, est mal établi.

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

► PLENVU n'a pas de place dans le lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (cf. rubrique 9).

#### **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- d'un caractère de gravité défini par le résultat de l'exploration,
- du nombre de coloscopies réalisées en France,
- du besoin médical actuellement couvert,
- de la démonstration principalement de la non-infériorité de PLENVU par rapport aux autres préparations coliques mais l'absence de démonstration d'une supériorité en termes d'amélioration de la qualité du lavage de l'ensemble du colon et du taux de détection des adénomes,
- de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'acceptabilité de la préparation colique avec PLENVU,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin de santé médical déjà couvert, PLENVU n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PLENVU, poudre pour solution buvable est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.**

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

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## **010.3** Population cible

Sans objet.

# **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

A noter cependant que le conditionnement ne prévoit pas de flacon doseur ce qui ne facilite pas le bon usage de cette spécialité (cf. point d'information de l'ANSM).