



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

COLOKIT, comprimé

flacon de 32 comprimés (CIP : 34009 347 188 1 6)

Laboratoire MAYOLI SPINDLER

DCI	phosphate de sodium monohydraté / phosphate disodique anhydre
Code ATC (2013)	A06AD10 (laxatifs osmotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du côlon.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	18/03/2010 (procédure nationale) Plan de gestion des risques (dernière version en date du 18/11/2013)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A06 Médicaments de la constipation A06AD Laxatifs osmotiques A06AD10 Sels minéraux en association
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement de l'inscription de la spécialité COLOKIT, inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 05/08/2010 (JO du 04/08/2010).

Dans son avis du 02/06/2010 les conclusions de la commission concernant COLOKIT ont été les suivantes :

- « - Le service médical rendu par cette spécialité est 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.
- Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du côlon.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 méta-analyses, Tan et al.¹, Juluri et al.² et Juluri et al.³, et une étude de phase III (ICOL121) contrôlée versus polyéthylène glycol (PEG).

- Les données issues de la littérature^{1,2,3} ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la conclusion.

- L'étude ICOL121 est une étude randomisée, avec lecture centralisée en aveugle des résultats et dont l'objectif était de comparer l'efficacité, l'acceptabilité et la tolérance de COLOKIT par rapport à celles d'une prise fractionnée de 4 litres de PEG pour nettoyer le côlon avant une coloscopie.

Le critère de jugement principal était : la proportion de patients répondeurs (ayant eu un nettoyage colique « adéquat »), évalué par le score global de qualité de la préparation sur l'échelle de Boston (Boston Bowel Preparation Scale ou BBPS). Le score de Boston est un score simple, reproductible, validé par la SFED (Société Française d'Endoscopie Digestive) comme le score de qualité de la préparation le plus abouti.

Au total, 461 ont été randomisés (231 dans le groupe COLOKIT et 230 dans le groupe PEG), mais l'analyse finale a porté sur 429 patients pour lesquels le score BBPS était disponible (219 dans le groupe COLOKIT et 210 dans le groupe PEG). Il n'est pas apparu de différence entre la proportion de patients ayant eu une préparation du colon adéquate par COLOKIT (95,4%) et celle ayant utilisé le PEG (97,1%), $p=0,35$.

Ces résultats ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la commission.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du dernier rapport PSUR couvrant la période du 18/03/2010 au 18/03/2014. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence pendant cette période.

COLOKIT fait l'objet d'un plan de gestion des risques :

Dans de rares cas, COLOKIT a été associé à des troubles électrolytiques sévères (augmentation de la natrémie et la phosphatémie et diminution de la calcémie et la kaliémie) et potentiellement fatals chez des patients âgés. Le rapport bénéfice/risque de COLOKIT doit donc être soigneusement évalué avant son utilisation dans cette population à risque.

Avant d'instaurer le traitement, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contre-indications connues et d'insister sur l'importance d'une bonne hydratation.

Pour les populations à risque (patients ayant un risque accru d'insuffisance rénale, ayant une cardiopathie, des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, ayant un risque important de perturbations électrolytiques en particulier les personnes déshydratées, hypertendues ou prenant des médicaments qui peuvent entraîner une déshydratation et/ou une diminution de la perfusion rénale (diurétiques, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, AINS), il est important de vérifier les taux d'électrolytes avant et après traitement.

De très rares cas de néphrocalcinose associée à des atteintes tubulaires rénales avec dépôts de cristaux phosphocalciques ont été rapportés chez des patients utilisant des préparations coliques à base de phosphate de sodium. La majorité des cas sont survenus chez des patientes âgées

¹ Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy - a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006;8:247-58.

² Juluri R, Eckert G, Imperiale TF. Meta-analysis: randomized controlled trials of 4-L polyethylene glycol and sodium phosphate solution as bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:171-81.

³ Juluri R, Eckert G, Imperiale TF. Polyethylene glycol vs. sodium phosphate for bowel preparation: a treatment arm meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:38.

prenant un traitement anti-hypertenseur ou d'autres médicaments, comme des diurétiques ou des AINS pouvant entraîner une déshydratation et/ou une diminution de la perfusion rénale.

Lors de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché de COLOKIT, un plan de gestion des risques incluant une étude observationnelle d'utilisation et de sécurité d'emploi faisant partie du PGR de COLOKIT a été demandée par l'ANSM, afin de décrire en situation réelle les modalités d'utilisation et la sécurité d'emploi de COLOKIT en France. Le rapport final a été soumis à l'ANSM le 17 septembre 2012. Au total, sur 926 patients analysables (suivis par 108 gastroentérologues), le taux de bon usage de COLOKIT (critère de jugement principal) a été compris entre 65,6% à 75,1% selon l'ajustement sur les données manquantes. Parmi les critères de jugement secondaires : le taux de préparation colique de bonne à excellente qualité a été de 75,4% (score BPPS) et en termes de sécurité d'emploi 31,4% des patients ont déclaré un événement indésirable, il a majoritairement été recensé des événements indésirables gastroduodénaux (371) dont 170 gastrites et 39 ulcères gastroduodénaux.

Enfin, suite à la mise en évidence de nouveaux signaux de tolérance depuis sa commercialisation, des modifications du RCP concernant les rubriques « effets indésirables » et « contre-indications » ont été réalisées. (cf annexe 1).

D'une manière générale, la tolérance est celle des laxatifs salins à base de phosphate de sodium. 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.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), COLKIT a fait l'objet de 64 022 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données GERS de juin 2014 à mai 2015, les ventes en ville et à l'hôpital en nombre de boîtes de 32 comprimés, ont été de 81 692 boîtes.

04.4 Stratégie thérapeutique

La place de COLOKIT est celle des autres produits prescrits pour le lavage colique chez les adultes préalablement à un examen endoscopique ou radiologique du colon. La préparation du colon en vue d'une coloscopie totale doit se faire électivement par voie orale en utilisant des préparations coliques (SFED 2011)⁴

La spécialité COLOKIT, dont la spécificité est d'être présentée sous forme comprimé, est une alternative à la prise orale de la préparation à base de phosphate de sodium en solution (FLEET PHOSPHO-SODA).

Cas particuliers (SFED 2011)⁴

- Chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (maladie de Crohn ou rectocolique hémorragique) pour lesquels une coloscopie totale (CT) est nécessaire, seule la préparation par PEG sans adjonction de vitamine C est possible. Toutes les préparations à base de NaP ou de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium sont contre-indiquées dans cette situation. L'existence d'une colectasie en cas de poussée sévère de MICI est une contre-indication à la réalisation d'une coloscopie.

⁴ Recommandations de la SFED. Consensus en endoscopie digestive : préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. Acta Endosc. 2011 ;41:145-15

- Chez les patients dialysés ou encore (une fois le rapport bénéfice/risque évalué par le praticien) en cas de troubles de la déglutition, la préparation doit être exclusivement effectuée avec du PEG, les autres types de préparation sont CI.
- Chez les patients diabétiques la préparation à base de PEG est meilleure en termes d'efficacité, de tolérance et d'acceptabilité des patients.
- Enfin, Les préparations à base de NaP (COLOKIT) sont également contre-indiquées avant 18 ans ou après 75 ans ou en cas d'insuffisance rénale sévère (moins de 30 ml/min de clairance de la créatinine), d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque congestive et d'hyperparathyroïdie.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 02/06/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection est défini par les résultats de l'exploration.
- ▶ Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant exploration endoscopique ou radiologique et chirurgie colique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives à cette spécialité dans la même indication.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
 - ▶ Intérêt de santé publique : Les explorations endoscopiques ou radiologiques et les actes de chirurgie du colon et rectum permettent le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions pré-cancéreuses 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 attendu de cette spécialité, par rapport aux alternatives disponibles en France, d'impact en termes de qualité du lavage colique, de tolérance (notamment rénale) ni d'acceptabilité de cet examen par les patients.
En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité COLOKIT dans cette indication.

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

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnement

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

Annexe 1 : Tableau face/face des modifications de RCP

	1^{ère} inscription 29/03/2010	Modifications 8 avril 2014
Contre- indications	En cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients	En cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients, en particulier au macrogol
Effets indésirables	Affections du système immunitaire : Troubles du métabolisme et de la nutrition Affections gastro-intestinales	Hypersensibilité : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique <i>Fréquence indéterminée :</i> Hyponatrémie éventuellement compliquée de troubles neurologiques à type de confusion ou de convulsions <i>Fréquence indéterminée :</i> Gastrite, ulcération gastrique <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>