



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 juin 2010

COLOKIT, comprimé
B/32 (CIP : 347 188-1)

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique anhydre

Code ATC : A06AD10

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 18/03/2010

Motif de la demande : Inscription collectivités et sécurité sociale

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Phosphate monosodique monohydraté 1102 mg

Phosphate disodique anhydre 398 mg

Pour un comprimé

Excipients : macrogol 8000, stéarate de magnésium.

1.2. Indication

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

1.3. Posologie

« **Réservé à l'adulte. Ne pas administrer aux enfants de moins de 18 ans. Chez les sujets âgés, la posologie est identique à celle de l'adulte.**

La dose usuelle de COLOKIT est de 32 comprimés. La dose totale de phosphates est de 32,79 g.

La prise de COLOKIT comprimé doit commencer la veille de l'examen. Le jour précédent l'examen, prendre un petit-déjeuner léger et pauvre en fibres (café ou thé avec ou sans sucre, biscottes, beurre ou équivalent, gelée de fruits ou miel). A partir de midi, seule la prise de « liquide clair » est autorisée. Le « liquide clair » peut être de l'eau, une soupe légère, des jus de fruits dilués sans pulpe, du thé léger ou du café noir, des sodas légers, bicarbonatés ou non.

COLOKIT comprimé sera administré selon les modalités suivantes :

Schéma d'administration conseillé

Le soir précédant l'examen :

- Prendre 4 comprimés avec 250 ml d'eau (ou un autre liquide clair),
- Puis recommencer 4 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes, soit au total 20 comprimés à avaler,



Le jour de l'examen (en commençant 4 à 5 heures avant l'examen) :

- Prendre 4 comprimés avec 250 ml d'eau (ou un autre liquide clair),
- Puis recommencer 2 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes, soit au total 12 comprimés à avaler.

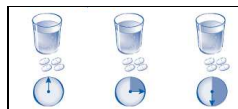


Schéma d'administration alternatif en cas de coloscopie matinale

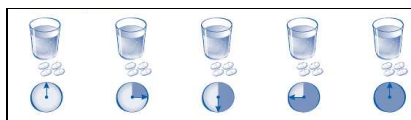
Pour les coloscopies programmées tôt le matin, il est possible d'adapter le schéma d'administration en prenant la totalité des comprimés le soir précédant l'examen, et en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre le début de la prise des 20 premiers comprimés (à absorber à raison de 4 comprimés avec 250 ml d'eau ou un autre liquide clair

toutes les 15 minutes) et la prise des 12 derniers comprimés (à absorber à raison de 4 comprimés avec 250 ml d'eau ou un autre liquide clair toutes les 15 minutes).

Exemple de schéma :

A 18H00 :

- Prendre 4 comprimés avec 250 ml d'eau (ou un autre liquide clair),
- Puis recommencer 4 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes, soit au total 20 comprimés à avaler.



A 22H00 :

- Prendre 4 comprimés avec 250 ml d'eau (ou un autre liquide clair),
- Puis recommencer 2 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes, soit au total 12 comprimés à avaler.



Les patients devront être informés de l'importance de suivre rigoureusement le régime hydrique recommandé et de boire le plus de liquide possible pour remplacer les fluides perdus par l'augmentation du péristaltisme intestinal. Le fait de boire de grandes quantités de liquide clair permet également de garantir la propreté colique au moment de l'examen.

L'utilisation de COLOKIT comprimé ne doit pas être répétée avant au moins 7 jours.

Aucun traitement laxatif supplémentaire (particulièrement ceux contenant du phosphate de sodium) ne doit être pris simultanément. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

A	: Voies digestives et métabolisme
A06A	: Laxatifs
A06AD	: Laxatifs osmotiques
A06AD10	: Association de sels minéraux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Les laxatifs osmotiques utilisés dans la préparation colique :

- Les spécialités à base de phosphates sodiques :
 - FLEET PHOSPHO-SODA, solution buvable
 - PREPACOL, solution buvable (phosphate mono et disodique) et comprimé pelliculé (bisacodyl) (réservé aux examens coliques et agréé uniquement aux collectivités).
- Les spécialités à base de polyéthylène glycol (PEG) :
 - BIOPEG solution buvable (agréé uniquement aux collectivités)
 - COLOPEG poudre pour solution buvable
 - FORTRANS poudre pour solution buvable
 - KLEAN PREP poudre pour solution buvable
 - MOVIPREP, poudre pour solution buvable en sachets

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments laxatifs indiqués dans la préparation aux examens radiologiques, endoscopiques et à la chirurgie colique.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique s'appuie sur une étude¹ contrôlée versus une solution de PEG (2 litres) associée à 20 mg de bisacodyl.

A noter que le comparateur choisi (PEG 2 litres + bisacodyl 20 mg) n'est pas validé par une AMM en France.

3.1. Efficacité

Etude Johanson JF (2007)

➤ Objectif et méthode

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de la préparation colique orale par phosphate de sodium en comprimé (COLOKIT) à celle d'une préparation orale par faible volume de PEG (2 litres) associée à 20 mg de bisacodyl chez des patients (âge ≥ 18 ans) devant effectuer une coloscopie et capables d'avaler des comprimés.

Ne pouvaient pas être inclus dans cette étude : femmes enceintes ou allaitantes, patients ayant une insuffisance rénale, valeurs anormales des taux d'électrolytes sanguins, insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, constipation chronique sévère.

¹ Johanson JF et al. A randomized, multicenter study comparing the safety and efficacy of sodium phosphate tablets with 2L polyethylene glycol solution plus bisacodyl tablets for colon cleansing. Am J Gastroenterol. 2007;102(10):2238-46.

Les patients éligibles ont été randomisés (N=481) pour recevoir les traitements, en simple aveugle (endoscopiste), selon les schémas d'administration suivants :

Groupe de traitement	Schémas d'administration
COLOKIT 48g de phosphate de sodium 32 comprimés (cp)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La veille de l'examen (le soir à 18 h) : 20 cp ▪ Le jour de l'examen : 12 cp à prendre 3 à 5 h avant la coloscopie. Les comprimés étaient administrés en prises fractionnées de 4 cp toutes les 15 minutes avec 240 ml de liquide clair.
PEG (2 litres) + bisacodyl 20 mg*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La veille de l'examen (à 12 h) : 4 cp de bisacodyl 5 mg (soit 20 mg) avec un verre d'eau. ▪ Juste après les selles ou au maximum 6 h après la prise de bisacodyl : 2 litres de solution de PEG, en prises fractionnées de 240 ml toutes les 10 minutes.

*Cette modalité n'est pas validée par une AMM en France.

Le critère principal de jugement de l'efficacité était la qualité globale du lavage colique, évaluée par la comparaison des scores de lavage de l'ensemble du côlon.

L'investigateur devait utiliser une échelle à 4 points afin d'évaluer, par visualisation directe du côlon lors de la coloscopie, la qualité du lavage en fonction des résidus coliques. Les 4 points de l'échelle étaient définis selon les scores suivants : « 1 = excellent, 2 = bon, 3 = juste, 4 = inefficace ».

Les patients étaient considérés comme « *répondeurs* » si le score attribué correspondait à « excellent » ou « bon ». Les « *non répondeurs* » étaient les patients dont les scores étaient évalués « juste » ou « inefficace ».

➤ Résultats

Parmi les patients randomisés 415 ont reçu au moins une dose de traitement et 402 (84%) ont terminé l'étude. L'âge moyen des patients était de 56 ans (24% > 65 ans et 56% était des femmes).

La moyenne des scores attribués au lavage du côlon dans son ensemble a été meilleure dans le groupe COLOKIT que dans le groupe PEG + bisacodyl (tableau 1). La préparation a été jugée adéquate (excellente ou bonne) dans 89,8% versus 82,0% des cas, $p=0,039$.

Tableau 1 : Moyennes des scores attribués au lavage du côlon dans son ensemble*

	COLOKIT 48g / 32cp N=205	PEG + bisacodyl. N=206	Total N=411
(1) Excellent n (%)	132 (64,4)	80 (38,8)	212 (51,6)
(2) Bon n (%)	52 (25,4)	89 (43,2)	141 (34,3)
(3) Juste	16 (7,8)	34 (16,5)	50 (12,2)
(4) Inefficace	5 (2,4)	3 (1,5)	8 (1,9)
Moyenne des scores $\pm \sigma$	1,5 \pm 0,74	1,8 \pm 0,76	1,6 \pm 0,77
Différence des moyennes [IC 95%], p	-0,3 [-0,4 ; -0,1], $p<0,0001$		

* Population d'analyse : Patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant effectué la coloscopie.

Les résultats sur les critères secondaires de jugement (qualité du lavage du côlon ascendant, volume de liquide d'irrigation utilisé lors d'une coloscopie) ont été également en faveur de COLOKIT. Cependant, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de coloscopies reprises dans les trois mois en raison d'un échec lié à la préparation colique.

L'acceptabilité du traitement a été analysée² à partir d'un questionnaire rempli par chaque patient avant la coloscopie. Une proportion plus importante de patients dans le groupe COLOKIT (vs PEG + bisacodyl) a considéré que la préparation était facile à prendre (77% vs 42%), qu'elle était sans goût (47% vs 6%), qu'il était facile de boire les liquides prescrits (72% vs 27%) et qu'ils étaient prêts à reprendre la même préparation (96% vs 74%).

3.2. Tolérance

Parmi les 415 patients traités, 74% ont rapporté au moins un événement indésirable (66% dans le groupe phosphate de sodium - COLOKIT et 82% dans le groupe PEG + bisacodyl. La majorité (67%) des événements indésirables a été considérée d'intensité légère.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été les troubles gastro-intestinaux (64% vs 79%), dont distension abdominale (34 % vs 54%), nausée (36% vs 44%) douleur abdominale (31% vs 47%) et vomissement (4% vs 19%). Quelques cas de lésions aphthoïdes ont été rapportés dans les deux groupes (6% vs 3%).

Des fluctuations significatives des paramètres biologiques ont été observées dans les deux groupes ; cependant les variations du phosphore, potassium et sodium ont été, comme attendu, plus marquées dans le groupe phosphate de sodium (COLOKIT). Ces modifications de taux d'électrolytes ont été légères à modérées, asymptomatiques et spontanément régressives dans un délai de 48 à 96 h. Des variations de la créatininémie (sans conséquence clinique) ont été également rapportées dans les deux groupes.

A noter que les patients ayant une insuffisance rénale, des valeurs anormales des taux d'électrolytes sanguins, une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée et une constipation chronique sévère n'ont pas été inclus dans cette étude (critères de non-inclusion). (Cf. RCP : contre -indications, mises en garde et précautions d'emploi).

Expérience clinique

La formulation correspondant à COLOKIT a été commercialisée en 2006 aux USA sous le nom d'OSMOPREP en conditionnement de 100 comprimés.

Les données du PSUR couvrant la période de mars 2006 à décembre 2008 aux USA ont été intégrées au dossier de demande d'AMM en France.

Dans le rapport couvrant la période du 01 juillet 2008 au 31 décembre 2008, un risque (très rare) d'insuffisance rénale aiguë a été identifié chez des patients âgés ou ayant une pathologie/médicaments concomitant constituant un risque de modification de la fonction/perfusion rénale, vraisemblablement en raison d'un mésusage (dose excessive ou non respect du fractionnement des prises).

Les PSUR semestriels couvrant la période du 01 janvier 2009 au 31 décembre 2009 et rapportant une exposition de 396 035 patients, confirment les données antérieurement acquises et aucun nouveau risque n'a été détecté.

Le risque d'insuffisance rénale aiguë identifié en 2008 avec les phosphates de sodium a conduit à un encadrement plus strict des conditions d'utilisation de la spécialité chez des patients à risque et à la mise en œuvre d'un Plan de Gestion de Risque approuvé par la FDA en mars 2009.

En France, les informations nécessaires ont été intégrées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (cf. annexe1 rubrique 4.4 du RCP : mises en garde spéciales et précaution d'emploi).

Un plan de minimisation du risque, incluant un observatoire de l'utilisation de COLOKIT est en cours de finalisation.

² Lichtenstein GR et al. Clinical trial: sodium phosphate tablets are preferred and better tolerated by patients compared to polyethylene glycol solution plus bisacodyl tablets for bowel preparation. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Nov 15;26(10):1361-70.

3.3. Conclusion

L'efficacité de la préparation colique orale à base de phosphate de sodium en comprimé (COLOKIT) a été comparée à celle d'une préparation orale à faible volume de PEG (2 litres) associée à 20 mg de bisacodyl chez des patients (hommes/femmes, âgés \geq 18 ans) devant effectuer une coloscopie et capables d'avaler des comprimés.

La qualité du lavage colique a été jugée adéquate (excellente ou bonne) dans 89,8% des cas dans le groupe COLOKIT versus 82,0% dans le groupe PEG + bisacodyl ($p = 0,039$), avec une meilleure acceptabilité.

Aucune étude comparative n'a été réalisée versus les préparations à base de phosphate de sodium en solution (FLEET PHOSPHO-SODA) ou de polyéthylène glycol (PEG 4 litres ou 2 litres) actuellement commercialisées en France. Cependant, la réponse observée et les données de la littérature suggèrent une efficacité du même ordre que celle de FLEET PHOSPHO-SODA.

D'une manière générale, la tolérance est celle des laxatifs salins à base de phosphate de sodium. Ces préparations peuvent entraîner des troubles électrolytiques (hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypernatrémie et acidose), parfois mortels et des atteintes rénales (néphrocalcinose, atteinte tubulaire, dépôt de cristaux phosphocalciques, insuffisance rénale aiguë). L'âge avancé et la déshydratation sont deux facteurs de risque majeurs de ces accidents.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

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 colo-rectal 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.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant exploration endoscopique³ ou radiologique.

La place de COLOKIT est celle des autres produits prescrits dans le lavage colique chez les adultes, préalablement à un examen endoscopique ou radiologique du colon.

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).

Les préparations à base de phosphate de sodium peuvent entraîner des troubles électrolytiques (hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypernatrémie et acidose), parfois mortels et des atteintes rénales (néphrocalcinose, atteinte tubulaire, dépôt de cristaux phosphocalciques, insuffisance rénale aiguë). L'âge avancé et la déshydratation sont deux facteurs de risque majeurs de ces accidents. Une attention particulière doit être portée au respect des contre-indications et au maintien d'une hydratation adéquate⁴. (cf. RCP).

³ Recommandations ANAES avril 2004 : endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population

⁴ Afssaps : Lettre destinée aux gastro-entérologues et néphrologues ville et hospitaliers : Information importante de pharmacovigilance concernant les troubles électrolytiques et les atteintes rénales rapportés avec la solution orale Fleet® Phospho-Soda®. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Troubles-electrolytiques-et-les-atteintes-renales-rapportees-avec-la-solution-orale-Fleet-R-Phospho-Soda-R/\(langage\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Troubles-electrolytiques-et-les-atteintes-renales-rapportees-avec-la-solution-orale-Fleet-R-Phospho-Soda-R/(langage)/fre-FR)

4.4. Population cible

On estime qu'il est pratiqué en France 1,1 à 1,2 million de coloscopies par an⁵. Cependant, la population cible de COLOKIT est vraisemblablement plus restreinte, cette spécialité étant contre-indiquée chez l'enfant (<18 ans) ou le sujet âgé (>75 ans) et dans quelques situations (maladie inflammatoire de l'intestin, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque décompensée...). Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser cette population.

A titre indicatif, selon les données du Gers 2008 -2009 (CMA 12/08 - 12/09), les préparations coliques à base de phosphate de sodium représentent environ 1/3 du total des cures avec l'ensemble des laxatifs purgatifs (COLOPEG, FORTTRANS, FLEET PHOSPHO SODA).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁵ Canard JM, Acta endoscopica, 2007, Lettre de la SFED, 2 jours d'endoscopie en France, résultats de l'enquête 2006