

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 novembre 2017

*dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
+ hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté*

NORMACOL LAVEMENT ADULTES, solution rectale, récipient unidose

1 récipient unidose polyéthylène de 130 mL avec canule (CIP : 34009 313 073 7 2)

NORMACOL LAVEMENT ENFANTS, solution rectale, récipient unidose

1 récipient unidose polyéthylène de 60 mL avec canule (CIP : 34009 313 074 3 3)

Laboratoire NORGINE PHARMA SAS

Code ATC	A06AG20 (solution hypertonique, association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>NORMACOL LAVEMENT ADULTES, solution rectale, récipient unidose « Ce médicament est indiqué, à partir de 15 ans, pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde. - Le traitement symptomatique de la constipation basse, notamment par dyschésie rectale. » <p>NORMACOL LAVEMENT ENFANTS, solution rectale, récipient unidose « Ce médicament est indiqué, chez l'enfant à partir de 3 ans, pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde. - Le traitement symptomatique de la constipation basse, notamment par dyschésie rectale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 29/06/1995. Rectificatif AMM du 02/10/2015 spécifiant que NORMACOL LAVEMENT ADULTES est désormais indiqué à partir de 15 ans et NORMACOL LAVEMENT ENFANTS à partir de 3 ans.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2017 A Voies digestives et métabolisme A06 Laxatifs A06AG Lavements A06AG20 Association

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 03/04/2013, la Commission a considéré que le SMR de NORMACOL LAVEMENT ENFANTS et de NORMACOL LAVEMENT ADULTES :

- restait important dans l'indication « préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde »,
- restait faible dans l'indication « traitement symptomatique de la constipation basse, notamment par dyschésie rectale » et cela uniquement en utilisation ponctuelle,
- était insuffisant dans le traitement chronique de la constipation basse.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

NORMACOL LAVEMENT ADULTES, solution rectale, récipient unidose

« Ce médicament est indiqué, à partir de 15 ans, pour :

- La préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde.
- Le traitement symptomatique de la constipation basse notamment par dyschésie rectale. »

NORMACOL LAVEMENT ENFANTS, solution rectale, récipient unidose

« Ce médicament est indiqué, chez l'enfant à partir de 3 ans, pour :

- La préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde.
- Le traitement symptomatique de la constipation basse notamment par dyschésie rectale. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 30/10/2009 au 31/12/2016).

Selon la base des données de ventes du laboratoire, depuis le 28/10/2004 et jusqu'au 31/12/2016, l'exposition cumulée en nombre de patients au niveau mondial est estimée de 29 à 60 millions pour NORMACOL LAVEMENT ADULTES et de 2,4 à 4,8 millions pour NORMACOL LAVEMENT ENFANTS.

Les risques importants identifiés sont les suivants :

- Troubles hydro-électrolytiques incluant hyperphosphatémie, hypocalcémie, acidose et déshydratation hypernatrémique.
- Perforation rectale.
- Anaphylaxie.

Sur la période couverte par ce PSUR :

- Un cas de troubles hydro-électrolytiques a été rapporté chez une patiente de 16 ans, aux antécédents de mégarectum et de fécalome sans maladie de Hirschprung, qui a développé un choc septique et une insuffisance rénale aigüe suite à l'administration de NORMACOL LAVEMENT pour le fécalome. L'issue a été fatale dans un contexte de choc réfractaire et de bradycardie sévère.
- Un cas de perforation rectale a été rapporté chez un patient de 70 ans atteint de la maladie de Parkinson et ayant un saignement gastro-intestinal.
- Trois cas de choc anaphylactique ont été rapportés chez deux enfants (9 ans et 13 ans), tous résolus.
- Un cas d'utilisation au cours de la grossesse a été notifié, sans information sur l'issue de la grossesse.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables » et « mises et garde et précautions d'emploi ». La rubrique « Mise en garde spéciales et précautions d'emploi » a été mise à jour afin de refléter les risques établis de néphropathie phosphatique pour les utilisateurs de préparations orales à base de phosphate de sodium. De plus, une variation de type II a été déposée auprès de l'ANSM en 2012 pour mettre à jour les rubriques 4.2 (« Posologie »), 4.4 (« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») et 4.8 (« Effets indésirables ») en lien avec le risque de perforation rectale et les réactions allergiques incluant les réactions anaphylactiques en effets indésirables. Les modifications, approuvées le 02/10/2015, figurent au RCP (en caractères gras ci-dessous) :

- Rubrique 4.4 - Mises en garde et précaution d'emploi

NORMACOL LAVEMENT ADULTES :

« Le produit doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés ou fragilisés, chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique légère à modérée, ou une insuffisance cardiaque ou soumis à un régime désodé strict, car il existe un risque d'hyperphosphatémie, d'hypocalcémie, de déshydratation hypernatrémique et d'acidose. »

- Rubrique 4.8 - Effets indésirables

NORMACOL LAVEMENT (ADULTES et ENFANTS) :

« La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables :

- Très fréquent ($\geq 1/10$),
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- **Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)**,
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
- Très rare ($< 1/10\ 000$),
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très rare :

- Troubles hydro-électrolytiques comportant hyperphosphatémie, hypocalcémie, acidose et déshydratation hypernatrémique, et se manifestant par des convulsions. Il s'agissait presque toujours de surdosages, chez de jeunes enfants ou présentant une malformation ano-rectale ou une maladie de Hirschsprung, ou chez des patients insuffisants rénaux.

Fréquence indéterminée :

- **Affections du système immunitaire : réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques ; dyspnée, œdème, urticaire, rash et érythème.**

Lorsqu'elles sont administrées par voie rectale, les solutions de phosphates de sodium peuvent causer une irritation locale. Très exceptionnellement, des nécroses du rectum ont été observées. »

► Autre donnée de pharmacovigilance : une enquête de l'ANSM est en cours sur le profil de sécurité de l'ensemble des préparations coliques. Suite à l'avis du comité technique de pharmacovigilance du 19/01/2016, l'ANSM a débuté un suivi national de pharmacovigilance pour la spécialité COLOKIT comprimé, préparation orale à base de phosphate monosodique monohydraté et de phosphate disodique anhydre, indiquée dans le lavage colique avant chirurgie colique ou explorations endoscopiques ou radiologiques du côlon. En date du 14/11/2016 (date de la lettre d'information), l'ANSM a étendu l'enquête de pharmacovigilance à l'ensemble des préparations coliques par voie orale et sous forme de lavements.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de ces deux spécialités dans l'attente des conclusions de l'ANSM sur l'enquête de pharmacovigilance en cours.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel – été 2017), NORMACOL LAVEMENT a fait l'objet de 324 111 prescriptions (314 737 prescriptions de NORMACOL LAVEMENT ADULTES et 9 374 prescriptions de NORMACOL LAVEMENT ENFANTS).

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans les traitements de la constipation (57% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde chez l'adulte¹ et l'enfant² ainsi que sur le traitement symptomatique de la constipation basse chez l'adulte^{3,4} et l'enfant^{5,6,7} notamment par dyschésie rectale et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

¹ SFED. Consensus en endoscopie digestive. Préparation à l'endoscopie digestive basse. Septembre 2007.

² Consensus en endoscopie digestive : la préparation à l'endoscopie digestive basse en pédiatrie. Acta Endosc 2012;42:197-204.

³ Piche T et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte. Gastroenterol Clin Biol 2007;31:125-135.

⁴ SNFCP. Recommandations pour la pratique Clinique. Prise en charge de la constipation. 2016.

⁵ NICE. Clinical guideline. Constipation in children and young people. May 2010.

⁶ NHS. Constipation in children and young people: Evidence Update June 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 99 'Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care' (2010). 2012.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 03/04/2013, la place de NORMACOL LAVEMENT dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte et chez l'enfant n'a pas été modifiée : « Les données de tolérance et l'avis des experts permettent de situer NORMACOL dans la stratégie de prise en charge de la constipation : en utilisation ponctuelle, ce médicament a sa place, en deuxième intention après et avec les mesures hygiéno-diététiques. En utilisation prolongée, ce médicament induit des effets indésirables qui peuvent être graves alors qu'il existe des alternatives. Il n'a donc pas de place dans cette situation. »

NORMACOL LAVEMENT reste un traitement de 1^{ère} intention pour la préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde.

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 03/04/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Dans l'indication « Préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde »

► La qualité de la préparation du rectosigmoïde est déterminante pour la réalisation et la qualité de la rectosigmoïdoscopie. La préparation doit permettre à l'endoscope de progresser jusqu'à une certaine profondeur (50 à 60 cm à partir de la marge anale) et d'assurer une bonne visualisation de la muqueuse où siègent polypes et lésions cancéreuses.

Cette indication concerne essentiellement la préparation à l'examen endoscopique du rectosigmoïde - la rectosigmoïdoscopie souple (RSS) qui permet de visualiser le rectum et le côlon gauche uniquement.

Le caractère de gravité de l'affection est défini par les résultats de l'exploration.

► Ces spécialités sont à visée diagnostique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication reste important.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

► Ces deux spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention dans cette indication.

5.1.2 Dans l'indication « Traitement symptomatique de la constipation basse, notamment par dyschésie rectale »

► La constipation, en particulier la dyschésie, ne présente pas habituellement de caractère de gravité.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans une utilisation ponctuelle est faible mais défavorable dans une utilisation chronique.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (autres laxatifs) ou non médicamenteuses.

► Dans une utilisation ponctuelle, ces deux spécialités sont des médicaments de 2^{ème} intention, après le respect des mesures hygiéno-diététiques et en complément de celles-ci.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NORMACOL LAVEMENT ENFANTS chez l'enfant à partir de 3 ans et de NORMACOL LAVEMENT ADULTES à partir de 15 ans reste :

- **important dans l'indication « préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde ».**

⁷ Tabbers MM et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:258-74.

- faible dans l'indication « traitement symptomatique de la constipation basse, notamment par dyschésie rectale » et cela uniquement en utilisation ponctuelle,
- insuffisant dans le traitement chronique de la constipation basse.

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 les indications de l'AMM :

- « préparation aux examens radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde »
- « traitement symptomatique de la constipation basse, notamment par dyschésie rectale » mais uniquement en utilisation ponctuelle.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %.**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.