



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

Macrogol 4000 et électrolytes¹

FORTTRANS, poudre pour solution buvable en sachet 73,69 g

B/4 (CIP : 34009 328 862 2 7)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	A06AD65 (Laxatifs osmotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement : • aux explorations endoscopiques ou radiologiques, • à la chirurgie colique. FORTTRANS est indiqué chez l'adulte uniquement. »

¹ Composition en électrolytes : sulfate de sodium anhydre (5,700 g), bicarbonate de sodium (1,680 g), chlorure de sodium (1,460 g), chlorure de potassium (0,750 g)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 07/07/1987 Rectificatifs d'AMM le 11/08/2009, 21/10/2014, 18/06/2015 et 09/07/2015 concernant les sections 4.1 à 4.9 ; 5.3 ; 6.3 et 6.4 (cf. Annexe 01).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<i>Inscription Liste I en cours*</i>	
Classification ATC	A A06 A06A A06AD A06AD65	Voies digestives et métabolisme Laxatifs Laxatifs Laxatifs osmotiques Macrogol en association

* Suite à une enquête de pharmacovigilance de l'ANSM décrite dans le chapitre 04.2 Tolérance, toutes les préparations coliques vont être inscrites sur la Liste I

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012 (JO du 30/12/2012).

Dans son dernier avis de renouvellement du 21/11/2012, la Commission a considéré que le SMR de FORTTRANS restait inchangé et était important dans l'indication de l'AMM.

Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée par l'ANSM en 2017 concernant l'utilisation des préparations coliques indiqués pour les explorations radiologiques et endoscopiques du côlon comprenant : les macrogols ou polyéthylène glycol, les phosphatés, les sulfatés et les anthracéniques. A l'issu de cette enquête, un communiqué a été publié sur le site de l'ANSM portant sur les conseils d'hydratation, les contre-indications et les populations à risque d'effets indésirables. Désormais, les préparations coliques administrées par voie orale sont soumises à prescription médicale (Liste I)².

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement :

- aux explorations endoscopiques ou radiologiques,
- à la chirurgie colique.

FORTTRANS est indiqué chez l'adulte uniquement. »

² Site de l'ANSM. [Internet] Consulté le 19/11/2018. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Risques-lies-a-l-utilisation-des-preparations-coliques-Point-d-information>

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni 4 nouvelles études cliniques d'efficacité^{3,4,5,6} et une méta-analyse⁷ qui sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Présentation des études d'efficacité fournies par le laboratoire

Références	Type d'étude	Comparateurs	Critère de jugement principal	Schéma d'administration* de FORTTRANS et du comparateur
Bucci et al, 2014 ⁷	Méta-analyse (29 études randomisées entre 1960 et 2013)	PEG 4L, PEG 2L +/- Magnésium sulfate, Phosphate de sodium (NaP), picosulfate de sodium +/- Magnésium sulfate.	Qualité du lavage	Pour chaque étude comparaison entre une prise unique et une prise fractionnée de la spécialité
Voiosu et al, 2013 ³	Etude randomisée, en simple-aveugle, multicentrique	FORTTRANS versus picosulfate de sodium	Qualité du lavage	FORTTRANS en prise fractionnée
Kojecky V et al, 2014 ⁴	Etude randomisée, en simple-aveugle, multicentrique	FORTTRANS versus picosulfate de sodium	Qualité du lavage	FORTTRANS et picosulfate de sodium en prise unique ou fractionnée
Sharara et al 2013 ⁵	Etude randomisée, en simple-aveugle, monocentrique	FORTTRANS versus association de FORTTRANS + pastilles mentholées	Qualité du lavage	FORTTRANS en prise fractionnée
Sharara et al 2015 ⁶	Etude randomisée, en simple-aveugle, monocentrique	FORTTRANS + pastilles mentholées versus MOVIPREP	Qualité du lavage	FORTTRANS et MOVIPREP en prise fractionnée

Les résultats d'efficacité des études présentées dans le Tableau 1 ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2013 au 31/05/2016). Ces données ne modifient pas le profil de tolérance connu pour MOVIPREP.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les sections 4.1 à 4.9 et 5.3 (cf. Annexe 01). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

³ Voiosu T, Ratiu I et al. Time for individualized colonoscopy bowel-prep regimens? A randomized controlled trial comparing sodium picosulphate and magnesium citrate versus 4-liter split-dose polyethylene glycol. *Gastrointest Liver Dis* 2013;22:129-34.

⁴ Kojecy V, Dolina J et al. A single or split dose picosulphate/magnesium citrate before colonoscopy: comparison regarding tolerance and efficacy with polyethylene glycol. A randomized trial. *Gastrointest Liver Dis* 2014 ;23:141-6.

⁵ Sharara AI, El-Halabi MM et al. Sugar-free menthol candy drops improve the palatability and bowel cleansing effect of polyethylene glycol electrolyte solution. *Gastrointest Endosc* 2013 ;78:886-91.

⁶ Sharara AI, Harb AH et al. Split-dose menthol-enhanced PEG vs PEG-ascorbic acid for colonoscopy preparation. *World J Gastroenterol* 2015 ;21:1938-44.

⁷ Bucci C, Rotondano G et al. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2014;80:566-576.

■ Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée par l'ANSM en 2017 concernant l'utilisation des préparations coliques indiqués pour les explorations radiologiques et endoscopiques du côlon comprenant : les macrogols ou polyéthylène glycol, les phosphatés, les sulfatés et les anthracéniques. 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. 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). Les conseils d'hydratation et les contre-indications doivent être respectés. Désormais, les préparations coliques administrées par voie orale sont soumises à prescription médicale (Liste 1)².

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité FORTTRANS est estimé à 18 849. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les modalités d'utilisation des lavages coliques ont été prises en compte^{8, 9, 10, 11}.

Selon les recommandations récentes de deux sociétés savantes françaises¹¹, 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. Au total, 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.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/11/2012, la place de FORTTRANS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁸ HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Juin 2013

⁹ HAS. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. Fiche MEMO. Mai 2017

¹⁰ Heresbach D, Pienkowski P et al. Prévention du cancer colorectal par coloscopie, en dehors du dépistage en population. Consensus et position de la SFED. Acta Endosc 2016 ; 46:68-73.

¹¹ Bulois P, Bazin JE et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. Septembre 2016

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 21/11/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des 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 de FORTTRANS dans son indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ Cette spécialité est utilisable en première intention.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par FORTTRANS 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 %**

▶ **Conditionnements**

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

06 ANNEXE

Comparaison du RCP de FORTTRANS en vigueur depuis le 9 juillet 2015 par rapport au RCP de juillet 2012

Légende des couleurs utilisées pour comparer les textes :

Les différences entre les RCP sont signalées par le surlignage :

en jaune, les passages supprimés de l'ancienne version ;

en vert, les passages de texte ajoutés dans la nouvelle version ;

en gris, les déplacements de paragraphe ;

RCP juillet 2012	RCP du 9 juillet 2015
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [...]	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [...] Excipient à effet notoire : chaque sachet contient 1,967 g de sodium.
3. FORME PHARMACEUTIQUE [...]	3. FORME PHARMACEUTIQUE [...]
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1. Indications thérapeutiques [...]	4.1. Indications thérapeutiques [...] FORTTRANS est indiqué chez l'adulte uniquement.
4.2. Posologie et mode d'administration [...] La posologie moyenne est de 3 à 4 litres de solution reconstituée.	4.2. Posologie et mode d'administration [...] La posologie est d'environ 1 litre de solution pour 15 à 20 kg de poids corporel, ce qui correspond à une dose moyenne de 3 à 4 litres.
<u>Mode d'administration [...]</u>	<u>Mode d'administration [...]</u> • Patient présentant une insuffisance rénale Pour cette population de patients, les données sont insuffisantes (voir rubrique 4.4). • Population pédiatrique La tolérance et l'efficacité de FORTTRANS chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.
4.3. Contre-indications	4.3. Contre-indications
- Hypersensibilité à Fortrans ou à l'un de ses composants. [...] - Patients susceptibles de présenter un iléus ou une occlusion intestinale. Enfant de moins de 15 ans (en l'absence d'étude clinique).	- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. [...] - Patients susceptibles de présenter ou ayant déjà un iléus ou une occlusion intestinale.

- Perforation digestive ou risque de perforation.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient du polyéthylèneglycol. De très rares manifestations de type allergique (éruption, urticaire, oedème) ont été décrites avec des spécialités à base de polyéthylène glycol. Des cas exceptionnels de choc anaphylactique ont été rapportés.

Bien que non attendu du fait de la composition isotonique du produit, des cas de troubles hydroélectrolytiques ont été rapportés exceptionnellement chez des patients à risques.

Aussi, le produit devra être utilisé avec prudence chez les patients enclins à présenter des troubles hydroélectrolytiques (tels que les patients porteurs d'une altération de la fonction rénale, d'une insuffisance cardiaque, ou traités concomitamment par des diurétiques).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sans objet.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du macrogol 4000 lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

- Perforation digestive ou risque de perforation.
- Troubles de la vidange gastrique (ex : gastroparésie)
- Colite ou mégacôlon toxiques

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient du macrogol (polyéthylène glycol ou PEG). Des manifestations de type allergique ont été décrites avec des spécialités à base de macrogol: choc anaphylactique, rash, urticaire, angiooedème (voir rubrique 4.8).

Bien que non attendu du fait de la composition isotonique du produit, des cas de troubles hydroélectrolytiques ont été rapportés exceptionnellement chez des patients à risques. Les troubles électrolytiques préexistants chez certains patients doivent être corrigés avant d'administrer la solution de lavage colique.

Aussi, le produit devra être utilisé avec prudence chez ces patients ou chez les patients traités par des médicaments pouvant engendrer une augmentation du risque de troubles hydroélectrolytiques incluant une hyponatrémie et une hypokaliémie, ou pouvant augmenter le risque de complications potentielles (tels que les patients porteurs d'une altération de la fonction rénale, d'une insuffisance cardiaque, ou traités concomitamment par des diurétiques). Dans ce cas, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le prescripteur doit être informé de tous les autres médicaments pris par le patient par voie orale. Les traitements pris par voie orale risquent de ne pas être absorbés en raison de la vidange intestinale induite par la préparation et doivent être administrés plus de 2 heures avant l'ingestion du lavement. Eviter la prise des autres traitements oraux pendant et après l'ingestion du laxatif, et jusqu'à la réalisation de l'examen. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou à demi-vie courte, l'efficacité peut être particulièrement affectée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de FORTRANS chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes pour conclure sur la toxicité sur les fonctions de la reproduction.

FORTRANS ne doit être utilisé que si nécessaire.

En conséquence, l'utilisation du macrogol 4000 ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

Il n'y a pas de donnée sur l'excrétion du macrogol 4000 dans le lait. Le macrogol 4000 étant faiblement absorbé, FORTTRANS peut être pris pendant l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Nausées et vomissements ont été signalés en début d'administration, cédant généralement à la poursuite de l'administration.
- Des sensations de ballonnement intestinal ont également été rapportées.
- Très rares cas de manifestations allergiques à type d'éruption, urticaire et oedème. Des cas exceptionnels de choc anaphylactique ont été rapportés.

Allaitement

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de FORTTRANS chez la femme qui allaite. Il n'y a pas de données sur l'excrétion de FORTTRANS dans le lait maternel. Le risque pour le nouveau-né/ nourrisson en cas d'utilisation ne peut pas être exclu. Les études chez l'animal sont insuffisantes pour conclure sur la toxicité sur les fonctions de la reproduction. FORTTRANS ne doit être utilisé que si nécessaire.

Fertilité

Il n'y a pas de données documentant les effets de FORTTRANS sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets de FORTTRANS sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables

La diarrhée est un effet attendu résultant de l'utilisation de FORTTRANS. Des Nausées et des vomissements ont été signalés en début d'administration, cédant généralement à la poursuite de la prise.

Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, et les effets indésirables observés depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : Très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe des systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirable
Affections gastrointestinales	Très fréquent :	Nausées, Douleurs abdominales, distension abdominale
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Hypersensibilité (choc anaphylactique, angio-oedème, urticaire, rash, prurit).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable

4.9 Surdosage Sans objet. 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES [...] 5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet. 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES [...] 6.3. Durée de conservation 5 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.	suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. 4.9. Surdosage Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Néanmoins, il est nécessaire de surveiller les troubles hydro-électrolytiques et l'état d'hydratation du patient en cas de surdosage accompagné d'une diarrhée sévère. 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES [...] 5.3. Données de sécurité préclinique Les données précliniques issues des études de toxicité aiguë et à doses répétées et des études de génotoxicité réalisées avec le macrogol 4000 n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Compte tenu de la courte durée d'utilisation du produit, aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée. 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES [...] 6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation Pas de condition particulière de conservation.
--	---