UNE NOUVELLE PRÉPARATION COLIQUE : POUR Y VOIR PLUS CLAIR

Jean Lapuelle

Jean Christophe Letard

Toulouse, Poitiers

Forums du CREGG,

3/12/2015, Paris

IZINOVA®

Boîte de 2 flacons (~ 176 ml) + godet gradué (0,5 l)

IZINOVA®[1]

- **Solution à diluer pour solution buvable pour lavage colique**
- Effet osmotique de faible volume
- Composants : **solution saline concentrée à base de sulfates de**
  - sodium
  - potassium
  - magnésium

1. IZINOVA® Résumé Caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

IZINOVA®[1]

- Quantité à ingérer :
  - **1 l de solution de lavage colique (2 x 0,5 l diluée avec eau)**
  - + ≥ 2 l eau / liquides clairs (2 x 1 l)
- **Administration**
  - **fractionnée sur deux jours**
  - **ou sur un jour**
- **Goût**
  - saveurs d'origine naturelle et synthétique
  - cocktail de fruits (cerise, raisin et punch aux fruits)

1. IZINOVA® Résumé Caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

Mécanisme d'action[1]

- Laxatif osmotique
- Transport actif des sulfates, limité et saturable
- Saturation du mécanisme de transport gastro-intestinal
  →maintien des sulfates dans l'intestin
- Effet osmotique des sulfates non absorbés + grand volume eau
  →rétention d'eau dans intestin
  →diarrhée aqueuse abondante
  →**lavage colique**

1. IZINOVA® Résumé Caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

Composition[1]

- **Principes actifs**

	1 flacon d´env. 176 ml de concentré à diluer (195,375 g)	2 flacons correspondant à 2 x env. 176 ml de concentré à diluer (390,750 g)
Sulfate de sodium anhydre	17,510 g	35,020 g
Sulfate de magnésium heptahydraté	3,276 g	6,552 g
Sulfate de potassium	3,130 g	6,260 g

- **Quantité totale d'électrolytes**

	Contenu en g		Contenu en mmol	
	1 flacon	2 flacons	1 flacon	2 flacons
Sodium	5,683	11,366	247,2	494,4
Potassium	1,405	2,81	35,9	71,8
Magnésium	0,323	0,646	13,3	26,6
Sulfate	14,844	29,688	154,5	309,0

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques du produit Mise à jour : Février 2015

Posologie[1]

Liquides clairs autorisés

Eau

Thé sans lait

Café sans lait

Jus de fruit
sans pulpe
(sauf rouge ou violette)

Soupe moulinée
ou bouillon
(sans morceaux solides)

Soda gazeux
ou non

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit, Mise à jour : Février 2015

Posologie[1]

2 schémas d'administration au choix, en fonction des besoins cliniques du patient

- **fractionnée sur 2 jours (recommandé)**
  - 1er flacon : soir précédant l'intervention
  - 2nd flacon : matin de l'intervention
- **sur une journée (alternatif)**

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit, Mise à jour : Février 2015

Administration : schéma en prise fractionnée sur deux jours[1]

- **Recommandé**
- Début soir précédant l'intervention
  - verser 1er flacon d'IZINOVA® dans godet gradué
  - diluer avec eau jusqu'à graduation (~ 0,5 l)
- Pendant 2 heures suivantes
  - boire 2 godets (1 l) remplis avec eau ou liquide clair
- **Matin de l'intervention**
  - **répéter instructions de la veille**

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit, Mise à jour : Février 2015

Administration : schéma en prise sur une journée[1]

- **Alternatif**
- Début soir précédant l'intervention
  - verser 1er flacon d'IZINOVA® dans godet gradué
  - diluer avec eau jusqu'à graduation (~ 0,5 l)
- Pendant 2 heures suivantes
  - boire 2 godets (1 l) remplis avec eau ou liquide clair
- **Environ 2 heures après début de la 1ère dose**
  - **répéter même procédure avec 2ème dose**

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit, Mise à jour : Février 2015

Utilisation[1]

Pour compenser pertes liquidiennes et maintenir niveau d'hydratation suffisant

→Inciter patients à boire une quantité suffisante de liquide après l'intervention

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit, Mise à jour : Février 2015

Études cliniques

3 études randomisées, comparatives, multicentriques, simple aveugle	Schéma administration / N patients (ITT)
Étude n°1 phase III[2]	**Sur une journée** • Izinova® : 194 • **PEG-E + vit C** : 193
Étude n°2 phase III[2]	**Fractionnée sur 2 jours** • Izinova® : 181 • **PEG-E + vit C** : 183
Étude phase IV[3]	**Fractionnée sur 2 jours** • Izinova® : 169 • **Picosulfate de sodium/citrate de magnésium** : 169

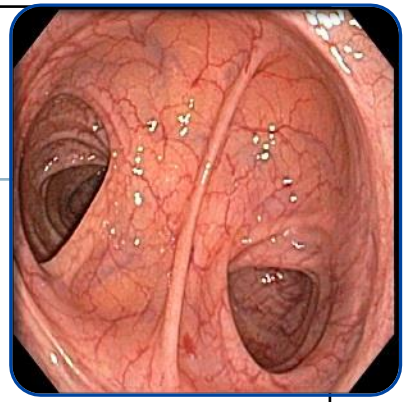
2. Di Palma JA *et al.* Am J Gastroenterol 2009; 104:2275-84.
3. Rex DK *et al.* Gastrointest Endosc 2014; 80(6):1113-23.

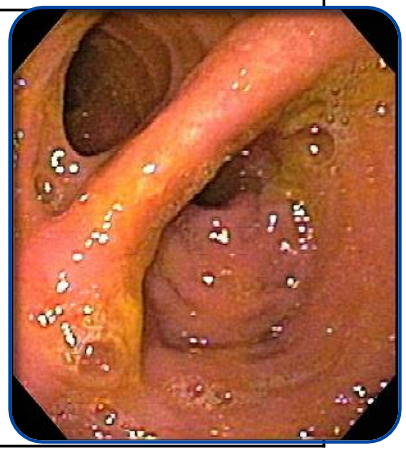
Évaluation de l'efficacité

Critère principal d'efficacité :

Qualité du lavage colique – évaluée sur la base d'une échelle en 4 points

"Succès"	**4 Excellent**	Uniquement des petits morceaux de matières fécales adhérents ou de fluide
	3 Bon	Faibles quantités de matières fécales ou de fluides n'interférant pas avec l'examen
"Échec"	**2 Assez bon**	Quantité de matières fécales ou de fluides suffisante pour empêcher la réalisation d'un examen totalement fiable
	1 Médiocre	Grande quantité de matières fécales résiduelles exigeant un nouveau lavage





2. Di Palma JA *et al.* Am J Gastroenterol 2009; 104:2275-84.
3. Rex DK *et al.* Gastrointest Endosc 2014; 80(6):1113-23.

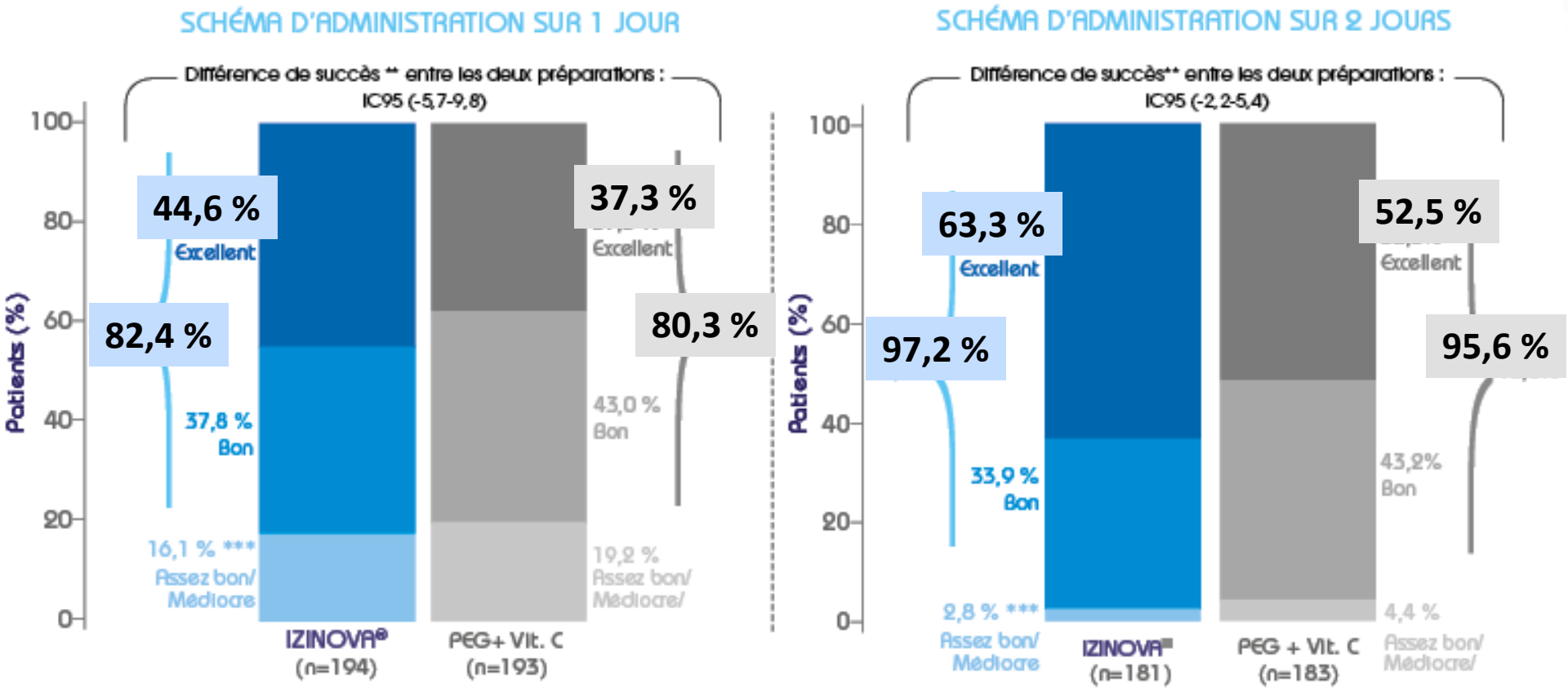
Di Palma JA *et al.*
Am J Gastroenterol 2009

A Randomized Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of a New, Reduced-Volume, Oral Sulfate Colon-Cleansing Preparation for Colonoscopy

Jack A. Di Palma, MD[1], Reynaldo Rodriguez, DO[1], John McGowan, MPH[2] and Mark vB. Cleveland, PhD[2]

Schéma de l'étude : deux études de non-infériorité de phase III multicentriques, randomisées, menées en simple aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'IZINOVA® comparativement à une prépartion à base de PEG+ Vit. C*. Dans l'étude 1, des adultes avec coloscopie planifiée ont été randomisés selon un schéma de dosage sur un jour (référence page 13) avec IZINOVA® (n=194) ou PEG + vit. C* (n=193). Dans l'étude 2, des adultes avec coloscopie planifiée ont été randomisés selon un schéma de dosage sur deux jours (référence page 14) avec IZINOVA® (n=181) ou PEG + vit. C* (n=183). Dans les deux études, le **critère d'évaluation primaire** était le taux de succès du lavage colique déterminé selon une échelle à 4 points, avec 1 = médiocre, 2 = assez bon, 3 = bon et 4 = excellent. Le succès a été défini comme une valeur 3 ou 4. La non infériorité était définie par une borne de l'IC 95 % pour le critère de jugement principal inférieure à 15 %. Etude retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.

Di Palma JA *et al.*
Am J Gastroenterol 2009 : Efficacité



** Critère principal de l'étude = taux de succès du lavage colique (succès défini par score bon et excellent).
*** 2 patients IZINOVA ont été exclus des analyses d'efficacité en raison d'une sortie d'étude avant la coloscopie.

2. Di Palma JA *et al.* Am J Gastroenterol 2009; 104:2275-84.

Di Palma JA *et al.*
Am J Gastroenterol 2009 : Sécurité d'emploi

Effets indésirables survenant sous traitement - Population cible [2]

	IZINOVA® (n=375)	PEG-EA * (n=376)
Nombre de patients avec un effet indésirable (%)	35 (9,3)	27 (7,2)
Nombre d'effets indésirables	43	33
Bloc auriculo-ventriculaire	1 (0,3)	0
Gastrointestinal	21 (5,6)	17 (4,5)
Distension abdominale	5 (1,3)	3 (0,8)
Douleur abdominale	5 (1,3)	3 (0,8)
Inconfort anal	1 (0,3)	2 (0,5)
Colique ischémique	0	1 (0,3)
Diarrhée	1 (0,3)	0
Bouche sèche	1 (0,3)	0
Ulcération de la bouche	1 (0,3)	0
Nausée	6 (1,6)	8 (2,1)
Vomissement	6 (1,6)	3 (0,8)
Trouble de l'état général	2 (0,5)	5 (1,3)
Infections et infestation	1 (0,3)	0
Nasopharyngite	1 (0,3)	0
Investigations (laboratoires)	3 (0,8)	0
Système nerveux (maux de tête)	6 (1,6)	5 (1,3)
Reins et urine (dysurie)	1 (0,3)	0
Effet sur le système respiratoire	0	1 (0,3)
Peau et tissu (prurit)	1 (0,3)	0

Effets indésirables des 2 études combinées les plus fréquents liés à utilisation d'IZINOVA®

→ troubles gastro-intestinaux

Plupart des troubles

→ intensité jugée légère

Profil de tolérance

→ similaire dans les 2 groupes

1. RCP IZINOVA février 2015
2. Di Palma JA *et al.* Am J Gastroenterol 2009; 104:2275-84.

Rex DK *et al.*
Gastrointest Endosc 2014

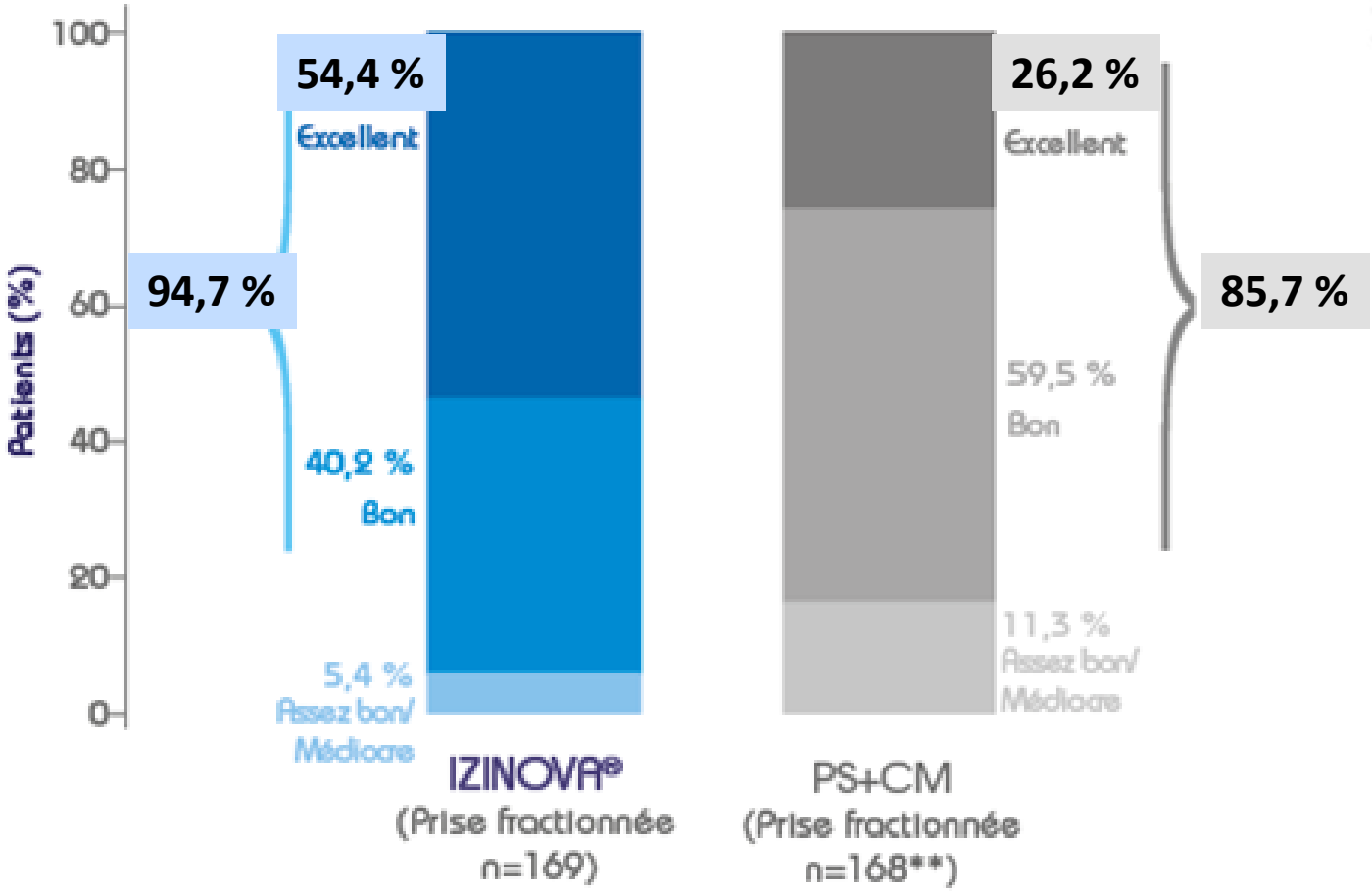
A comparison of oral sulfate solution with sodium picosulfate: magnesium citrate in split doses as bowel preparation for colonoscopy

Douglas K. Rex, MD,[1] Jack A. DiPalma, MD,[2] John McGowan, MPH,[3] Mark vB. Cleveland, PhD[3]

Indianapolis, Indiana; Mobile, Alabama; Braintree, Massachusetts, USA

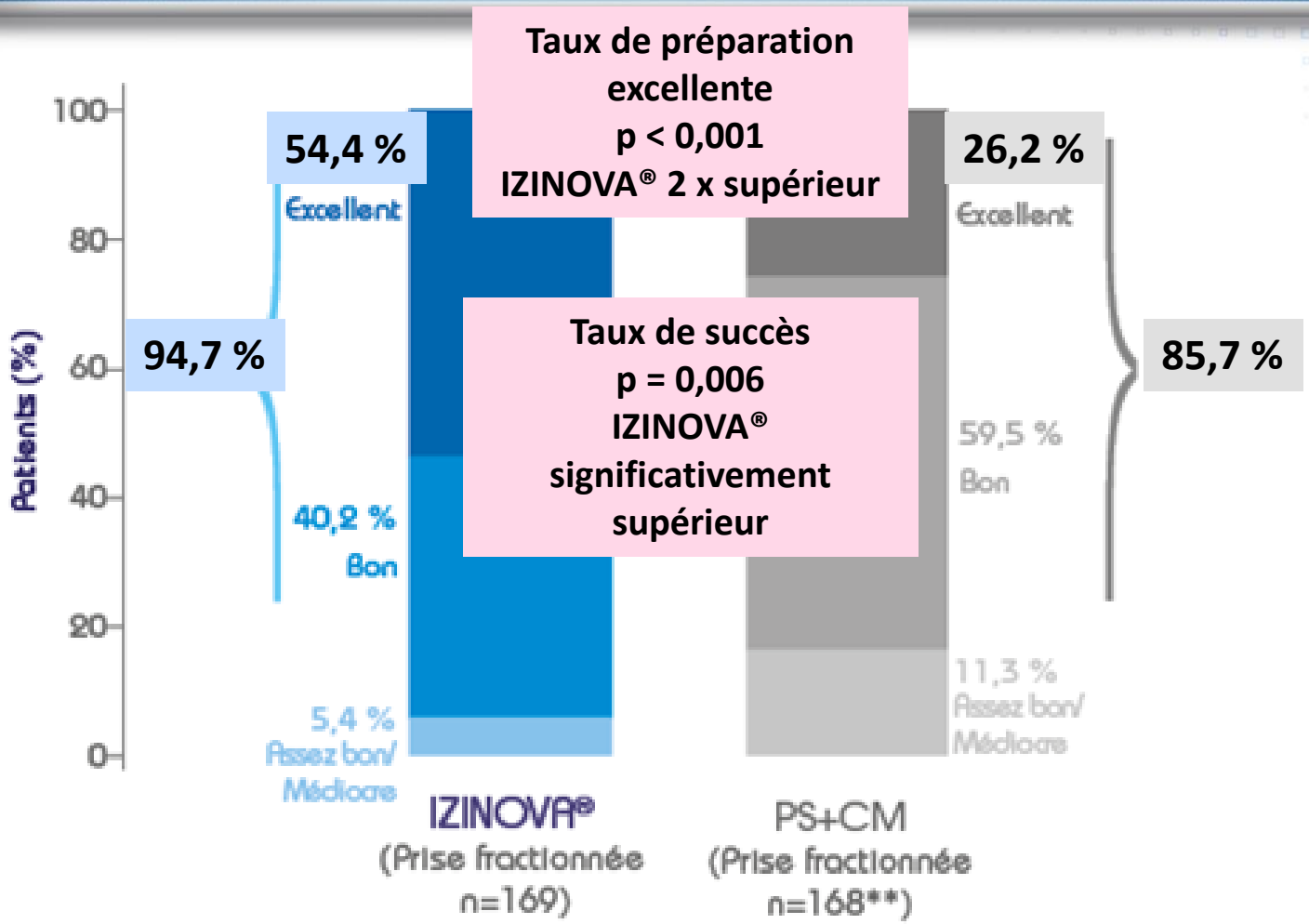
Schéma de l'étude : L'étude est une étude de phase IV de supériorité, randomisée, comparative, en simple aveugle, groupes parallèles et multicentrique (10 centres aux Etats-Unis). Cette étude a été réalisée de décembre 2012 à avril 2013. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, l'efficacité et la tolérance d'IZINOVA chez des patients adultes qui vont subir une coloscopie, versus Picosulfate, selon un schéma d'administration fractionné (régime autorisé aux Etas-Unis).

Rex DK *et al.*
Gastrointest endosc 2014 : Efficacité



* Critère principal de l'étude : Taux de succès de lavage colique = préparation colique jugée bonne ou excellente.
** Données manquantes pour 5 patients (3 %) pour le groupe PS + CM.

Rex DK *et al.*
Gastrointest endosc 2014 : Efficacité



* Critère principal de l'étude : Taux de succès de lavage colique = préparation colique jugée bonne ou excellente.
** Données manquantes pour 5 patients (3 %) pour le groupe PS + CM.

Rex DK *et al.*
Gastrointest endosc 2014 : Efficacité

Segment	% de patients sans selles résiduelles		p *
	IZINOVA® N=169	PS+CM N=169	
Caecum	77	59	<,001
Ascendant	84	65	<,001
Transverse	86	67	<,001
Descendant	85	69	<,001
Sig./Rectum	82	62	<,001

*: valeur de p portant sur la différence entre traitements comparant la proportion de patients évalués sans selles ou sans liquide résiduels par un test exact de Fisher unilatéral

Rex DK *et al.*
Gastrointest endosc 2014 : Efficacité

	IZINOVA® N=169	PS+CM N=168**	CI 95%	p*
Coloscopie réalisée	**100 %**	98 %	0,1 - 4,7	,061
Préparation adéquate	**99 %**	95 %	0,4 - 8,0	,029
Nouvelle préparation nécessaire	**1 %**	4 %	-6,4 - 0,5	,085
Volume d'irrigation ml	**54,2 (120)**	91,1 (209)		,025
Durée de la procédure min	**16,5 (7,7)**	16,6 (10,1)		,487

*: valeur de p portant par un test exact de Fisher unilatéral pour les variables catégorielles, et un test *t* unilatéral pour les variables continues **1 patient était non évaluable pour l'analyse d'efficacité

Rex DK *et al.*
Gastrointest endosc 2014 : Efficacité

	IZINOVA® N=169	PS+CM N=168**	CI 95%	p*
Caecum atteint	**100 %**	95 %	2,0 - 8,8	,002
Taux de détection de polypes	**50,9 %**	42,9 %		,086
Taux de détection des adénomes	**26,0 %**	23,8 %		,365
Taux de détection lésions planes	**9,5 %**	4,8 %		,070

*: valeur de p portant par un test exact de Fisher unilatéral pour les variables catégorielles, et un test *t* unilatéral pour les variables continues **1 patient était non évaluable pour l'analyse d'efficacité

Rex DK *et al.*
Gastrointest endosc 2014 : Sécurité d'emploi

Effets indésirables au cours du traitement - Population cible [7]

Classe de système d'organe (terme préféré)	IZINOVA (n = 169)	PS + CM (n = 169)
Nombre de patients avec un effet indésirable (%)	20 (11,8)	23 (13,6)
Nombre d'effets indésirables *	31	41
Gastrointestinal	13 (7,7)	8 (4,7)
Douleur abdominale	2 (1,2)	1 (0,6)
Inconfort anal	1 (0,6)	2 (1,2)
Diarrhée	2 (1,2)	1 (0,6)
Nausée	2 (1,2)	1 (0,6)
Vomissement	6 (3,6)	2 (1,2)
Trouble de l'état général	1 (0,6)	2 (1,2)
Douleurs thoraciques	0	2 (1,2)
Infections	1 (0,6)	4 (2,4)
Grippe	0	2 (1,2)
Blessures	3 (1,8)	3 (1,8)
Malaise post-procédure	2 (1,2)	2 (1,2)
Investigations (laboratoires)	1 (0,6)	6 (3,6)
Créatine phosphokinase sanguine	0	2 (1,2)
Système nerveux	2 (1,2)	3 (1,8)
Effet sur le système respiratoire	2 (1,2)	1 (0,6)

* Ci-dessous détail des EI avec fréquence > 1 % uniquement.

Effets indésirables les plus fréquents liés à utilisation d'IZINOVA®

→ troubles gastro-intestinaux

Profil de tolérance

→ comparable dans les 2 groupes

3. Rex DK *et al.* Gastrointest Endosc 2014 ; 80(6):1113-23.

Contre-Indications[1]

CONTRE-INDICATIONS

IZINOVA est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (Benzoate de sodium (E211), acide citrique anhydre, acide malique, sucralose, eau purifiée, arôme cocktail de fruits).
- Occlusion gastro-intestinale connue ou suspectée.
- Perforation intestinale.
- Troubles de la vidange gastrique (par exemple: gastroparésie).
- Iléus.
- Colite toxique ou mégacôlon toxique.
- Vomissements abondants.
- Déshydratation sévère.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Ascite.
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire <30 ml/min/1.73m²).
- Maladie inflammatoire active de l'intestin (par exemple : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

Interactions/Grossesse et allaitement[1]

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Comme pour toute solution de lavage colique :

- Utiliser avec prudence chez les patients traités par inhibiteurs calciques, diurétiques, lithium, ou autres médicaments qui pourraient modifier les concentrations d'électrolytes.
- La prudence est requise en cas de prise de médicaments qui allongent l'intervalle QT.
- La diarrhée étant un effet attendu, les médicaments concomitants administrés par voie orale dans les 3 heures suivant le début du traitement et jusqu'à la fin du lavage colique peuvent être éliminés du tractus digestif sans être correctement absorbés. L'effet thérapeutique des médicaments régulièrement pris par voie orale et possédant un index thérapeutique étroit ou une demi-vie courte (par exemple, les contraceptifs oraux, les antiépileptiques, les antidiabétiques, les antibiotiques, la lévothyroxine, la digoxine, ...) peut être particulièrement affecté.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec les sulfates de sodium, de magnésium et de potassium. Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de ce produit chez la femme enceinte. Izinova n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage d'Izinova dans le lait maternel n'est pas connu. Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Izinova, jusqu'à 48 heures après la seconde dose.

Fertilité

Aucune donnée concernant la fertilité n'est disponible.

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

Populations particulières[1]

Patients âgés

Dans études de phase III : 25 % des patients > 65 ans et 7 % > 75 ans

↓

Pas de différence en termes de sécurité et d'efficacité entre les patients âgés et les autres au cours du développement clinique

↓

Pas d'adaptation posologique nécessaire

Des précautions particulières doivent être prises, comme dans toute population à haut risque.*

* Un bilan électrolytique et un bilan de la fonction rénale doivent être envisagés avant et après traitement.

1.IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

Populations particulières[1]

Patients avec insuffisance hépatique

Pas de données disponibles suffisantes pour cette population

Pas d'adaptation posologique nécessaire

Des précautions particulières doivent être prises, comme dans toute population à haut risque.*

* Un bilan électrolytique et un bilan de la fonction rénale doivent être envisagés avant et après traitement.

1.IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

Patients avec insuffisance cardiaque

Contre-indiqué chez les patients
avec insuffisance cardiaque congestive

Des précautions particulières doivent être prises, comme dans toute population à haut risque.*

* Un bilan électrolytique et un bilan de la fonction rénale doivent être envisagés avant et après traitement.

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

Patients avec insuffisance rénale

Pas de données suffisantes dans cette population

Pas d'ajustement posologique nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale légère à modérée

Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2)

Des précautions particulières doivent être prises, comme dans toute population à haut risque.*

* Un bilan électrolytique et un bilan de la fonction rénale doivent être envisagés avant et après traitement.

1. IZINOVA® Résumé des caractéristiques produit
Mise à jour : Février 2015

Points à retenir

- Conditionnement du produit
- Quantité du produit à boire
- Possibilité de la prise en « split dosing »
- Peu d’effets secondaires cliniques
- Résultats d’études de non-infériorité

« pour voir ce que nous devons voir »

Expérience personnelle

Enquête Flash 7