



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 décembre 2010

PICOPREP, poudre pour solution buvable
2 sachets-dose (CIP : 491 722-1)

Laboratoires FERRING SAS

Picosulfate de sodium
Oxyde de magnésium léger
Acide citrique anhydre

Code ATC : A06AB58

Date de l'AMM : 15 septembre 2010 (reconnaissance mutuelle. Etat membre de référence : Royaume-Uni)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Picosulfate de sodium 10 mg
Oxyde de magnésium 3,5 g
Acide citrique anhydre 12 g

1.2. Indication

« Lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre.

Lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement».

1.3. Posologie

« Posologie

Voie d'administration : orale

Un régime pauvre en résidus est conseillé la veille de l'examen à l'hôpital. Pour éviter toute déshydratation pendant le traitement par PICOPREP, il est recommandé de boire environ 250 ml par heure d'eau ou d'un autre liquide clair tant que l'effet laxatif persiste.

Reconstitution :

Reconstituer le contenu d'un sachet dans un verre d'eau (environ 150 ml). Remuez pendant 2-3 minutes, la solution obtenue doit être un liquide opaque blanc cassé avec une légère odeur d'orange. Boire la solution. Si elle est trop chaude, attendez qu'elle ait suffisamment refroidi pour la boire.

Adultes (sujets âgés compris) :

Prendre un sachet reconstitué dans de l'eau comme indiqué ci-dessus, avant 8h00 du matin la veille de l'examen. Prendre un deuxième sachet 6 à 8 heures plus tard.

Enfants :

1 - 2 ans : $\frac{1}{4}$ de sachet le matin, $\frac{1}{4}$ de sachet l'après-midi

2 - 4 ans : $\frac{1}{2}$ sachet le matin, $\frac{1}{2}$ sachet l'après-midi

4 - 9 ans : 1 sachet le matin, $\frac{1}{2}$ sachet l'après-midi

9 ans et plus : cf. dose adulte».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

A : Voies digestives et métabolisme
A06A : Laxatifs
A06AB : Laxatifs stimulants
A06AB58 : Picosulfate de sodium en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

CITRAFLEET, poudre pour solution buvable (picosulfate de sodium) [SMR important, ASMR=V]

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres spécialités indiquées dans la préparation aux examens radiologiques et endoscopiques :

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les études présentées dans le dossier n'ont pas été réalisées par la firme et sont issues de la recherche bibliographique. Ce sont ces mêmes études qui ont servi au dossier d'AMM.

Une méta-analyse destinée à évaluer l'efficacité de différentes préparations pour lavage colique¹ a inclus des études contrôlées randomisées visant à l'évaluation des préparations pour lavage colique dont le principe actif était le polyéthylène glycol, le phosphate de sodium ou le picosulfate de sodium.

Les études comparant le polyéthylène glycol, le phosphate de sodium et le picosulfate de sodium ont été incluses. Les patients adultes ayant une coloscopie programmée ont été inclus. Quatre groupes ont été considérés : polyéthylène glycol comparé au phosphate de sodium ; polyéthylène glycol comparé au picosulfate de sodium, phosphate de sodium comparé au picosulfate de sodium ; association de plusieurs préparations.

Les critères de jugement ont été les suivants : efficacité du lavage colique, administration complète de la préparation, effets indésirables. Il n'était pas précisé quel était le critère principal.

- Sur l'efficacité du lavage du côlon
 - picosulfate de sodium *versus* polyéthylène glycol
Pour les 3 études, soit 216 patients, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative sur la qualité de la préparation colique.

 - picosulfate de sodium *versus* phosphate de sodium
Pour les 750 patients inclus dans les 3 études, l'OR pour parvenir à une préparation colique satisfaisante (bonne à excellente) a été de 0,52 (IC 95% : 0,34 ; 0,81 ; p = 0,004) en faveur du phosphate de sodium.

- Sur la prise complète de la préparation médicamenteuse
 - picosulfate de sodium *versus* polyéthylène glycol
Les patients du groupe picosulfate de sodium ont été davantage capables de prendre complètement la préparation (88% *versus* 78% pour les patients sous polyéthylène glycol), sans différence significative.

 - picosulfate de sodium *versus* phosphate de sodium
Une seule étude a évalué ce paramètre. Cette étude a montré que moins de 1% des patients des 2 groupes ne sont pas parvenus à prendre complètement la préparation.

L'étude de Renaut et al.² a comparé l'efficacité et l'acceptabilité de Fleet Phospho-Soda et de PICOPREP chez des patients devant subir une coloscopie.

Cette étude randomisée a inclus 73 patients (41 sous Fleet Phospho-Soda et 32 sous PICOPREP). Après administration du médicament, un questionnaire comprenant une partie sur l'acceptabilité du médicament (médicament très acceptable, acceptable, non acceptable et absolument non acceptable) et un autre sur la survenue d'effets indésirables (nausée, vomissement et maux de tête) a été complété par les patients. Au moment de la coloscopie,

¹ Tan JJY, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy – a meta-analysis. *Colorectal Disease* 2006; 8: 247-258

² Renaut AJ, Raniga S, Frizelle FA, et al. Randomized controlled trial comparing the efficacy and the acceptability of phospho-soda buffered saline (Fleet®) with sodium picosulfate/magnesium citrate (Picoprep®) in the preparation of patients for colonoscopy. *Colorectal Dis.* 2008 ;10(5):503-5.

des photographies du cæcum, côlon transverse, du côlon sigmoïde et du rectum ont été prises. Ces photographies ont été évaluées par un investigateur (simple aveugle). La qualité de la préparation du côlon a été notée sur une échelle : 1 = côlon clair, aucun substrat ; 2 = côlon clair avec substrat ; 3 = contamination cæcale ; 4 = matières fécales adhérentes et dispersées tout au long du côlon ; 5 = contamination fécale importante. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : résultats de l'étude de Renaut *et al.*

		Fleet Phospho Soda	PICOPREP
Préparation du colon	Satisfaisante	32 (78%)	30 (93,7%)
	Non satisfaisante	9 (22%)	2 (6,3%)
Acceptabilité	Acceptable	34 (82,9%)	32 (100%)
	Non acceptable	7 (17,1%)	0 (0%)

Aucune différence significative n'a été observée sur la qualité de la préparation du côlon. Il y a eu une différence significative sur l'acceptabilité en faveur du PICOPREP ($p = 0,01$).

3.2. Tolérance

3.2.1. Résultats du PSUR

Le PSUR (*Periodic Safety Update Period*) de PICOPREP a couvert la période du 1er avril 2001 au 31 mars 2009. Un total de 165 cas individuels a été rapporté correspondant à 329 effets indésirables. Parmi ces cas, 78 étaient graves (32 attendus) et 87 non graves.

3.2.2. Le RCP

Le RCP stipule : « les fréquences des effets indésirables sont basées sur l'expérience ultérieure à la commercialisation. La diarrhée et l'incontinence fécale sont les principaux effets cliniques de PICOPREP. Des cas isolés de diarrhées sévères ont été rapportés après commercialisation. La survenue d'une hyponatrémie a été signalée avec ou sans convulsions associées [...]. Chez les patients épileptiques, des cas isolés de crises/convulsions tonico-cloniques ne s'accompagnant pas d'une hyponatrémie ont été rapportés ».

3.2.3. Les études

Dans l'étude de Tan *et al.*¹ les résultats sont les suivants :

- picosulfate de sodium *versus* polyéthylène glycol
Les 3 études ont montré que la fréquence des effets indésirables était plus importante dans le groupe de patients traités par polyéthylène glycol (71% *versus* 48% sous picosulfate de sodium). L'OR était de 3,82 (IC 95% : 1,60 ; 9,15 ; $p = 0,003$). La survenue de nausées, vomissements, douleur abdominale, perturbations du sommeil et d'irritations/douleurs péri-anales a été plus fréquente sous polyéthylène glycol. Les étourdissements ont été plus fréquents sous picosulfate de sodium.
- Phosphate de sodium *versus* picosulfate de sodium
Dans les 3 études retenues, différents paramètres ont été utilisés pour comparer les effets indésirables. Dans ces conditions, il n'a pas été possible de compiler les résultats.

Dans l'étude de Renaut *et al.*, il y a eu moins de nausées dans le groupe recevant le PICOPREP que dans le groupe recevant Fleet Phospho Soda (15,6 % *versus* 48,8 %).

3.3. Conclusion

Les études présentées sont issues d'une recherche bibliographique. Ces études ont concerné de petits effectifs.

Les résultats des études issues de la littérature ont montré que l'efficacité du picosulfate de sodium jugée sur la qualité de la préparation, est non différente de celle des autres médicaments comparateurs, et notamment des spécialités à base de macrogol (PEG). Elle a été supérieure à celle au phosphate de sodium.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été de nature digestive.

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.

Cette spécialité est à visée diagnostique.

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 du rectum permettent le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions digestives en particulier des lésions précancéreuses 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 démontré que la spécialité PICOPREP puisse améliorer la qualité du lavage intestinal par rapport aux alternatives disponibles en France.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PICOPREP dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

PICOPREP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu pour la réalisation d'une endoscopie digestive (ASMR V) par rapport aux autres préparations coliques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique³

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

PICOPREP est une association d'un laxatif stimulant, le picosulfate de sodium à un laxatif osmotique, le citrate de magnésium.

La place de PICOPREP est celle des autres produits prescrits dans le lavage colique, préalablement à un examen endoscopique ou radiologique. PICOPREP peut être utilisé chez les enfants à partir de 1 an.

Chez les patients ayant une atteinte sévère de la fonction rénale, une autre préparation devra être utilisée en raison du risque d'accumulation de magnésium dans le plasma (cf. RCP, contre-indications).

4.4. Population cible

On estime qu'il est pratiqué en France 1,1 à 1,2 million de coloscopies par an, dont le quart avec réalisation d'une polypectomie⁴. Cette fourchette de 1,1 à 1,2 million pourrait être une estimation haute de la population cible de PICOPREP. En effet, PICOPREP est contre-indiqué chez un certain nombre de patients ayant des comorbidités (notamment insuffisance cardiaque congestive, hypermagnésémie, mégacôlon toxique...).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

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

⁴ Canard JM, Acta endoscopica, 2007, Lettre de la SFED, 2 jours d'endoscopie en France, résultats de l'enquête 2006