



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 juin 2010

CITRAFLEET, poudre pour solution buvable
2 sachets-dose de 15,08 g (CIP : 384 164-5)
50 sachets-doses de 15,08 g (CIP : 572 217-5)

Laboratoires AXCAN PHARMA SAS

Picosulfate de sodium
Oxyde de magnésium léger
Acide citrique anhydre

Code ATC : A06AB58

Date de l'AMM : 21 avril 2008 (reconnaissance mutuelle. Etat membre de référence : Royaume-Uni)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Picosulfate de sodium10 mg
Oxyde de magnésium léger 3,5 g
Acide citrique anhydre10,97 g

1.2. Indication

« Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique ».

1.3. Posologie

« Mode d'administration et posologie

Voie orale.

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

Instructions pour la reconstitution

Reconstituer le contenu d'un sachet dans une tasse d'eau (environ 150 ml). La solution obtenue a un aspect trouble. Remuer pendant 2 à 3 minutes et boire la solution. Si elle est trop chaude, attendre qu'elle ait suffisamment refroidi pour la boire.

Adultes (sujets âgés compris) à partir de 18 ans :

Un sachet reconstitué dans de l'eau, pris avant 8h00 du matin la veille de l'examen. Un deuxième sachet pris 6 à 8 heures plus tard».

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

Il n'y a pas d'autre médicament de la classe A06AB58.

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
 - 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
 - FORTTRANS poudre pour solution buvable
 - KLEAN PREP poudre pour solution buvable
 - MOVIPREP, poudre pour solution buvable en sachets.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé par la firme n'a présenté aucune étude réalisée avec CITRAFLEET. Les études présentées ont été réalisées avec Picolax. La composition de Picolax est :

- picosulfate de sodium 10,0 mg
- oxyde de magnésium léger 3,5 g
- acide citrique anhydre 12,0 g.

Elle diffère donc de CITRAFLEET par la quantité d'acide citrique anhydre.

Picolax est une spécialité commercialisée en Angleterre, mais pas en France. CITRAFLEET a été considéré comme essentiellement similaire au Picolax par l'EMA (UK/H/1047/01/MR).

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.

■ Hughes *et al.*¹ ont réalisé une étude prospective, comparative, randomisée, chez 102 patients de 18 à 60 ans qui ont reçu soit Picolax (n= 47 ; à la dose recommandée de 2 sachets en 2 prises) soit X-Prep (n= 55 ; ½ flacon/jour durant les 2 jours précédant l'examen), tous deux associés à un régime hydrique pauvre en résidus, en préparation à un lavement baryté en double contraste. Les clichés radiologiques ont été évalués en aveugle par des radiologues qui ignoraient ce qu'avaient reçu les patients. Le critère principal a été la qualité de la préparation à l'examen cotée : « excellente » (2= pas de résidus fécaux), « bonne » (1= un minimum de résidus fécaux, bonne visibilité), ou « mauvaise » (0= résidus fécaux, mauvaise visibilité). Elle a été considérée comme acceptable lorsqu'elle était cotée «excellente » ou «bonne ». Le choix du critère principal d'évaluation n'a pas été spécifié dans la publication.

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur la qualité de la préparation à l'examen (cf. tableau 1).

Sur le sous-critère « évacuation des fines particules de matière», PICOLAX a été supérieur à X-PREP (92% d'absence de fines particules vs 52 %, p<0,005).

Tableau 1 : comparaison de l'efficacité entre X-Prep et Picolax

	X-PREP	Préparation jugée acceptable	Picolax	Préparation jugée acceptable
Nombre de patients	55		47	
Qualité de la préparation				
Excellente				
4	32 (58%)		24 (51%)	
3	10 (18%)		11 (23%)	
Bonne		48 (87%)		40 (85%)
2	6 (11%)		5 (11%)	
1	3 (6%)		3 (6%)	
Mauvaise : 0	4 (7%)		4 (9%)	

¹ Hughes K, *et al.* A new oral bowel evacuant (Picolax) for colon cleansing. Clin Radiol. 1983 ; 34:75-7.

■ Hawkins *et al.*² ont réalisé une étude prospective, comparative randomisée, chez 150 patients qui recevaient de façon aléatoire soit du Picolax seul (PA), soit du Picolax précédé d'un régime pauvre en résidus durant 3 jours (PD), ou du macrogol 3350 + électrolytes (KP) (Klean-Prep).

Les clichés du lavement baryté en double contraste ont été évalués en aveugle par des radiologues.

Le côlon était divisé en quatre segments :

- 1 du caecum jusqu'à l'angle droit,
- 2 du côlon transverse jusqu'à l'angle gauche,
- 3 le côlon descendant,
- 4 le côlon sigmoïde et le rectum.

Chaque segment du côlon a été évalué par un score; les pourcentages de patients pour lesquels le lavement baryté a été jugé de qualité satisfaisante ont été de 84%, 76% et 54% dans les groupes PA, PD et KP.

La clearance fécale a été supérieure dans le groupe Picolax au niveau du côlon descendant ; sur les sous-critères « recouvrement muqueux » et « liquides résiduels », Picolax a été supérieur à Klean-Prep.

Il est à noter que le choix du critère principal n'a pas été spécifié.

■ Dakkak *et al.*³ ont réalisé une étude prospective, randomisée, en simple aveugle chez des patients devant subir une coloscopie. Préalablement à l'examen, les patients recevaient : soit du PEG (236 g)+électrolytes [sous forme de bicarbonate de Na (7g) + sulfate de Na (23g) + chlorure de Na (6g) + chlorure de K (3g)] dans 4L d'eau, soit du Picolax, aux doses et conditions recommandées, en plus d'un régime pauvre en résidus.

Les patients ont rempli un questionnaire relatif à l'acceptabilité des solutions ainsi qu'à la présence ou l'absence de nausées, de vomissements, de douleur abdominale, de perturbation du sommeil, ou de douleur péri-anale. Le temps d'apparition des diarrhées et le nombre de selles ont également été notés.

Deux endoscopistes expérimentés ont évalué en aveugle la qualité de la préparation à l'examen par la présence ou l'absence de selles solides, de liquide jaunâtre ou clair, ainsi que par l'aspect de la paroi du caecum, des côlons ascendant, transverse, descendant, sigmoïde, et du rectum. La préparation était jugée mauvaise en cas de selles solides ou de liquide jaunâtre créant une mauvaise visibilité pour 4 des 6 segments, et équivoque si cela touchait 3/6 segments.

Cinquante neuf patients ont été inclus dans l'étude : 29 dans le groupe Picolax (20 hommes et 9 femmes; âge moyen 52 ans [18-88]) et 30 dans le groupe PEG+électrolytes (14 hommes et 16 femmes ; âge moyen 52 ans [28-75]).

La solution de PEG+électrolytes a été jugée supérieure au Picolax par les endoscopistes pour la qualité globale de la préparation (propreté globale du côlon ; $p < 0,002$) et à la bonne réalisation de la coloscopie. Quatorze patients (48%) ont eu un lavage intestinal adéquat sous picosulfate de sodium et 25 (83%) sous PEG+électrolytes.

La solution PEG+électrolytes a entraîné l'évacuation d'un nombre supérieur de selles (12,39 [IC95% : 9,68-15,10] vs 8,62 [IC95% : 6,93-10,30]), ($p < 0,02$).

■ Regev *et al.*⁴ ont mené une étude prospective, comparative, randomisée, en simple aveugle, chez des patients ambulatoires devant subir une coloscopie. La randomisation a été la suivante : les patients identifiés par un nombre pair ont reçu 2 sachets de Picolax et les patients identifiés par un nombre impair ont reçu une solution de PEG+électrolytes.

² Hawkins S, et al. Barium enema preparation: a study of low-residue diet, "Picolax" and "Klean-Prep". Australia Radiol. 1996 ; 40(3):235-9.

³ Dakkak M, Aziz K, Bennett JR. Short report: comparison of two orally administered bowel preparations for colonoscopy--polyethylene glycol and sodium picosulphate. Aliment Pharmacol Ther. 1992 ; 6(4):513-9.

⁴ Regev A, et al. Comparison of two bowel preparations for colonoscopy: sodium picosulphate with magnesium citrate versus sulphate-free polyethylene glycol lavage solution. Am J Gastroenterol. 1998;93

Avant la coloscopie, les patients ont répondu à un questionnaire visant à évaluer l'observance aux instructions, à déterminer le degré d'inconfort (1= aucun ou léger, 2= modéré, ou 3= sévère), et la prévalence des effets secondaires de la préparation de l'examen. Le choix du critère principal d'évaluation n'a pas été spécifié dans la publication. La qualité des coloscopies a été cotée en aveugle par un seul évaluateur : 1=mauvaise (à refaire), 2=correcte (avec risque de passer à côté de petites lésions), 3=bonne, ou 4=excellente.

Sur l'évaluation de la qualité de la préparation à l'examen, il a été mis en évidence en ITT une différence significative ($p < 0,05$) en faveur du Picolax vs PEG. Il n'y a en revanche pas eu de différence significative en analyse per protocole.

■ Hamilton *et al*⁵ ont réalisé une étude prospective, comparative, randomisée, chez 69 patients âgés de 15 à 88 ans (âge médian : 62 ans) inclus pour coloscopie ou lavement baryté. Il s'agissait d'une étude en simple aveugle.

Avant le lavement baryté ou la coloscopie, les patients ont rempli un questionnaire sur lequel ils ont coté l'intensité de la douleur, des crampes abdominales, des nausées, et des vomissements (nulle, légère, modérée, ou sévère) ainsi que toute difficulté à accomplir la préparation à l'examen (aucune, difficile ou très difficile) et indiquaient la quantité de solution absorbée.

Les évaluateurs radiologues ou les endoscopistes ont coté en aveugle la qualité de la préparation à l'examen de la façon suivante : - mauvaise (si résidus fécaux gênant l'interprétation), - satisfaisante (qualité intermédiaire), ou – excellente. Elle n'a pas différé significativement entre les deux produits.

Pour l'observance au traitement, il y a eu une différence significative en faveur du Picolax ($p < 0,0001$) vs Klean-Prep.

3.2. Tolérance

3.2.1. Résultats du PSUR

Le PSUR (*Periodic Safety Update Period*) de CITRAFLEET a couvert la période du 8 juin 2005 au 30 septembre 2009. Durant cette période, 415 280 patients ont été exposés au produit et 9 événements indésirables ont été enregistrés. Le taux d'incidence d'événements indésirables graves a été inférieur à 1/10 000 patients exposés.

3.2.2. Le RCP

Le RCP stipule : « lors des essais cliniques utilisant une association de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient en rapport avec des effets directs sur l'intestin (douleurs abdominales et nausées) et liés aux conséquences d'une diarrhée et d'une déshydratation (troubles du sommeil, sécheresse buccale, soif, céphalées, fatigue) [...]. L'hyponatrémie a été signalée avec ou sans convulsions associées [...]. Chez les patients épileptiques, des cas de crises/convulsions tonico-cloniques ne s'accompagnant pas d'hyponatrémie ont été rapportés.»

3.2.3. Les études

Dans l'étude de Hawkins *et al.*³, il y a eu davantage de nausées dans le groupe KP (64 %) que dans les groupes PA (7 %) ou PD (11 %) ($p < 0,01$). Il y a eu davantage de douleurs abdominales dans le groupe KP (64 %) que dans les groupes PA (38 %) ou PD (35 %). De

⁵ Hamilton D, *et al.* Sodium picosulphate compared with polyethylene glycol solution for large bowel lavage: a prospective randomised trial. Br J Clin Pract. 1996 Mar;50(2):73-5.

même, davantage de patients dans le groupe KP ont déclaré qu'ils refuseraient de recommencer l'examen avec le produit Klean-Prep (32 %) alors que les résultats pour le groupe PA ont été 9 % et 8 % dans le groupe PD. Les autres effets indésirables ont été des céphalées, une irritation anale, des vomissements. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes, cependant les valeurs n'ont pas été précisées dans la publication.

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes pour la fréquence des nausées, de la douleur abdominale, de la douleur péri-anale, des perturbations du sommeil. Il a été observé une différence pour la fréquence des vomissements (13 % dans le groupe polyéthylène glycol et 0 % dans le groupe Picolax, $p < 0,05$), dans l'étude de Dakkak *et al.*⁴.

Les principaux effets indésirables de l'étude de Regev *et al.*⁵ sont présentés dans le tableau 2. Les nausées et vomissements ont été plus fréquents dans le groupe PEG+ électrolytes (38% of the patients) que dans le groupe Picolax (13%) ($p < 0,05$).

Tableau 2 : principaux effets indésirables

	Picolax (N=39) N (%)	PEG+électrolytes (N=29) N (%)
Nausées	5 (13)*	9 (31)*
Vomissements	0 (0)*	2 (7)*
Crampes abdominales	1 (3)	2 (7)
Fatigue	2 (5)	1 (3)
Palpitations	1 (3)	3 (10)
Céphalée	2 (5)	0 (0)
Prévalence totale des effets indésirables	10 (26)	12 (41)

* $p < 0,05$

Dans cette étude, les comparaisons des moyennes des scores d'inconfort et de la qualité des préparations ont été réalisées à l'aide du test de Mann et Whitney. Le degré d'inconfort a été significativement plus élevé dans le groupe PEG+électrolytes (score moyen +/- DS: 2,3 +/- 0,7) que dans le groupe Picolax (1,4 +/- 0,5), $p < 0,01$.

Les résultats de l'étude de Hamilton⁵ sur l'acceptabilité des traitements sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : acceptabilité des deux préparations comparées (par les patients)

		Aucune	Légère	Modérée	Sévère
Douleurs ou crampes	Picolax	18	2	2	3
	Klean-Prep	14	5	8	0
Nausées ou vomissements	Picolax*	18	5	2	0
	Klean-Prep	8	14	4	1
Difficultés à finir la préparation	Picolax*	20		5	0
	Klean-Prep	3		12	12
Proportion de préparation terminée	Picolax*	24	1	1	0
	Klean-Prep	11	10	3	3

$p < 0,005$

3.3. Conclusion

Les études présentées sont issues de la littérature et réalisées avec Picolax (commercialisé en Angleterre, mais pas en France) qui a la même composition que CITRAFLEET. CITRAFLEET est donc considéré comme étant un produit essentiellement similaire. Ces études ne sont pas récentes, ont concerné de petits effectifs et aucune n'a été réalisée avec la spécialité CITRAFLEET.

Les résultats des études issues de la littérature ont montré que l'efficacité de Picolax jugée sur la qualité de la préparation, est non différente des autres médicaments comparateurs, et notamment des spécialités à base de macrogol (PEG) associé à des électrolytes.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été de nature digestive (nausées/vomissements, douleurs abdominales, météorismes, gêne ou douleur anale). Il semble qu'il y ait eu moins d'effets indésirables à type de nausées/vomissements avec

Picolax qu'avec les comparateurs, notamment avec les spécialités à base de macrogol (PEG) associé à des électrolytes.

Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave.

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 rectum permettent le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions digestives en particulier 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 démontré que la spécialité CITRAFLEET 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 CITRAFLEET dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de démonstration de supériorité de CITRAFLEET par rapport aux autres préparations coliques, CITRAFLEET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu pour la réalisation d'une endoscopie digestive (ASMR V). CITRAFLEET représente un moyen diagnostique supplémentaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁶

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

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

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

⁶ Recommandations ANAES avril 2004 : endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population

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.

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 polypectomie⁷. Cette fourchette de 1,1 à 1,2 million pourrait être une estimation haute de la population cible de CITRAFLEET. En effet, CITRAFLEET 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 %

⁷ Canard JM, Acta endoscopica, 2007, Lettre de la SFED, 2 jours d'endoscopie en France, résultats de l'enquête 2006