

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 novembre 2015

PICOPREP, poudre pour solution buvable

B/2 sachets-dose (CIP : 34009 491 722 1 4)

Laboratoire FERRING

DCI	picosulfate de sodium oxyde de magnésium léger acide citrique anhydre
Code ATC (2015)	A06AB58 (picosulfate de sodium en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« PICOPREP est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 1 an pour le : - Lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre. - Lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 15 septembre 2010 (procédure de reconnaissance mutuelle) ; Rectificatif les 10/06/2014 et 08/10/2015 (modification du libellé de l'indication et mise à jour de la posologie et du mode d'administration) (cf. tableau face-face en Annexe).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	A A06 A06A A06AB A06AB58	Voies digestives et métabolisme Médicaments de la constipation Médicaments de la constipation Laxatifs stimulants Picosulfate de sodium en association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité PICOPREP inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 09/03/2011 par arrêté du 07/03/2011 (JO du 09/03/2011).

Dans son avis d'inscription du 15 décembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de PICOPREP était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« PICOPREP est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 1 an pour le :

- Lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre.
- Lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Il s'agit de deux études de non infériorité, contrôlées, randomisées, en simple aveugle, comparatives,

- versus le polyéthylène glycol (PEG) associé à 2 comprimés de bisacodyl, chez des patients adultes, aux Etats-Unis¹ ;
- versus le PEG associé soit à la siméticone, soit à la siméticone et au bisacodyl, soit à l'acide ascorbique, chez des enfants âgés de 2 à 18 ans, en Italie².

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et rapport complémentaire couvrant la période du 01/01/2011 au 30/04/2015). La survenue d'une hyponatrémie est un risque important identifié.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. tableau face-face en Annexe), notamment dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », portant sur :

- l'utilisation des produits de lavage intestinal ne devant être faite qu'en cas de réelle nécessité après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque ;
- l'utilisation prudente chez certaines populations de patients ;
- le risque de modification de l'absorption de médicaments administrés oralement, notamment avec risque de survenue d'épilepsies ;
- le risque de survenue de carences hydroélectrolytiques cliniquement significatives ;
- la durée du lavage intestinal ne devant pas excéder 24h.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), PICOPREP a fait l'objet de 244 593 prescriptions.

PICOPREP est majoritairement prescrit dans les examens spéciaux de dépistage de tumeur de l'intestin (9% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques et à une chirurgie et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte³.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 décembre 2010, la place de PICOPREP dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Katz, Rex, et al. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before cOlonoscopy: results from the SEE CLEAR II study. Am J Gastroenterol 2013;108:401-9

² Di Nardo, et al. Bowel Preparations for Colonoscopy: An RCT. Pediatrics 2014;134:249-56

³ Recommandations de la SFED. Consensus en endoscopie digestive : préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. Acta Endosc. 2011 ;41:145-15.

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 15 décembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PICOPREP reste important dans les indications 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 les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnement**

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

ANNEXE – TABLEAU FACE-FACE DES RCP

Seules sont présentées les rubriques ayant fait l'objet de modifications.

Les suppressions sont présentées en caractères ~~barrés~~.

Les ajouts sont présentés en caractères **surlignés**.

RCP au 15 septembre 2010	RCP au 8 octobre 2015
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT PICOPREP poudre pour solution buvable en sachet</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT PICOPREP, poudre pour solution buvable</p>
<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre pour solution buvable en sachet. Poudre blanche cristalline.</p>	<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre pour solution buvable. Poudre blanche cristalline.</p>
<p>4.1. Indications thérapeutiques Lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre. Lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement (voir rubrique 4.4 concernant la chirurgie colorectale ouverte).</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques PICOPREP est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 1 an pour le :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques nécessitant un intestin propre. - lavage intestinal préalablement à une chirurgie, s'il est jugé nécessaire cliniquement (voir rubrique 4.4 concernant la chirurgie colorectale ouverte).
<p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie</p> <p>Voie d'administration : Orale</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Adultes (sujets âgés compris) :</p> <p>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.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie</p> <p>Adultes (sujets âgés compris) : Prendre les deux sachets de PICOPREP la veille de l'examen :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prendre le premier sachet reconstitué dans de l'eau avant 8h00 du matin, suivi par au moins cinq prises de 250 ml de liquides clairs, étalées sur plusieurs heures. - prendre le second sachet reconstitué dans de l'eau 6 à 8 heures plus tard, suivi par au moins trois prises de 250 ml de liquides clairs, étalées sur plusieurs heures. <p>Les liquides clairs peuvent être consommés jusqu'à 2 heures avant le moment de l'examen.</p>

RCP au 15 septembre 2010	RCP au 8 octobre 2015
<p>Enfants : 1 - 2 ans : ¼ de sachet le matin, ¼ de sachet l'après-midi 2 - 4 ans : ½ sachet le matin, ½ sachet l'après-midi 4 - 9 ans : 1 sachet le matin, ½ sachet l'après-midi 9 ans et plus : cf. dose adulte</p>	<p><u>Populations particulières</u> Peu de données sont disponibles pour le traitement de patients ayant un faible poids corporel (IMC inférieur à 18) Les modalités de réhydratation décrites ci-dessus n'ont pas été évaluées chez ces patients. Par conséquent la surveillance de leur état d'hydratation est nécessaire et l'apport hydrique peut être modifié de manière appropriée (voir rubrique 4.4)</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Une cuillère-mesure est fournie avec le produit. Il est recommandé d'araser la cuillère avec un ustensile étroit et plat comme par exemple le dos d'une lame de couteau, pour enlever la poudre en excès et obtenir une cuillère-mesure remplie à ras bord. Une cuillère-mesure contient 1/4 de sachet (4 g de poudre).</p> <p>1 - 2 ans : 1 cuillère le matin, 1 cuillère l'après-midi 2 - 4 ans : 2 cuillères le matin, 2 cuillères l'après-midi 4 - 9 ans : 1 sachet le matin, 2 cuillères l'après-midi 9 ans et plus : cf. dose adulte</p> <p><u>Mode d'administration</u> Voie d'administration : Orale</p> <p><u>Instructions de reconstitution (adultes)</u> Diluer le contenu d'un sachet dans un verre d'eau (environ 150 ml). Remuer 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, attendre qu'elle ait suffisamment refroidi pour la boire.</p> <p><u>Instructions de reconstitution (population pédiatrique)</u> Diluer la quantité requise de poudre dans une tasse contenant environ 50 ml d'eau par cuillère. Remuer 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, attendre qu'elle ait suffisamment refroidi pour la boire. Jeter le reste du contenu du sachet.</p> <p>Pour les instructions de reconstitution du sachet entier pour les enfants de 4-9 ans, se reporter aux instructions données pour les adultes.</p> <p>Un régime pauvre en résidus est conseillé la veille de l'examen. Un apport de liquide clair est conseillé le jour de l'examen. Pour éviter toute déshydratation il est important de suivre la recommandation sur l'apport liquidien préconisé avec la prise de PICOPREP tant que les effets de PICOPREP persistent (voir rubrique 4.2 Posologie). Outre l'apport liquidien dans le cadre du schéma thérapeutique (PICOPREP + apports liquidien), un apport supplémentaire en liquide clair est recommandé en fonction de la soif ressentie.</p> <p>Les liquides clairs peuvent inclure des jus de fruits sans pulpe, des sodas, de la soupe claire, du thé, du café (sans lait, jus de soja ou crème) et de l'eau. Ne pas boire uniquement de l'eau.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La preuve d'un bénéfice, cliniquement pertinent, du lavage intestinal préalablement à une chirurgie colorectale ouverte dite de confort ne pouvant être apportée, les produits de lavage intestinal ne</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La preuve d'un bénéfice, cliniquement pertinent, du lavage intestinal préalablement à une chirurgie colorectale ouverte dite de confort ne pouvant être apportée, les produits de lavage intestinal ne doivent être administrés</p>

RCP au 15 septembre 2010	RCP au 8 octobre 2015
<p>doivent être administrés avant la chirurgie intestinale qu'en cas de réelle nécessité. Le risque du traitement doit être minutieusement évalué au regard de ses bénéfices potentiels et des réels besoins, dépendant de l'acte chirurgical réalisé.</p> <p>[...]</p>	<p>avant la chirurgie intestinale qu'en cas de réelle nécessité. Le risque du traitement doit être minutieusement évalué au regard de ses bénéfices potentiels et des réels besoins, dépendant de l'acte chirurgical réalisé.</p> <p>Une prise orale insuffisante ou excessive d'eau et d'électrolytes pourrait créer des carences cliniquement significatives, en particulier chez les patients fragiles. A cet égard, les patients de faible poids, les enfants, les personnes âgées, les personnes affaiblies et les patients à risque d'hypokaliémie ou d'hyponatrémie peuvent avoir besoin d'une attention particulière. Des mesures correctives doivent être prises rapidement pour rétablir l'équilibre de la balance hydroélectrolytique chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'une hypokaliémie ou une hyponatrémie. Boire uniquement de l'eau pour remplacer les pertes liquidiennes peut entraîner un déséquilibre électrolytique.</p> <p>[...]</p>

RCP au 15 septembre 2010

4.6. Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique relative à une exposition à PICOPREP pendant la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Comme le picosulfate est un laxatif stimulant, par mesure de sécurité, il est préférable d'éviter l'utilisation de PICOPREP pendant la grossesse.

[...]

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Système MedDRA Classification des Organes (SCO)	Commun (≥1/100 à ≤1/10)	Peu commun (≥1/1000 à ≤1/100)	Non connu (ne peut être estimé à partir des données existantes)
Affection du système immunitaire		Réaction anaphylactoïde, hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie et hypokaliémie	
Affections du système nerveux	Céphalées	Epilepsie, crise de grand mal, convulsions, état confusionnel	
Affections gastro-intestinales	Nausées et proctalgie	Vomissement, douleurs abdominales, ulcères iléaux aphtoïdes*	Diarrhée, incontinence fécale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruptions cutanées (comprenant éruptions érythémateuses et maculo-papuleuses, urticaires, purpura)	

RCP au 8 octobre 2015

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique relative à une exposition à PICOPREP pendant la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Comme le picosulfate est un laxatif stimulant, par mesure de sécurité, il est préférable d'éviter l'utilisation de PICOPREP pendant la grossesse.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur l'effet de PICOPREP sur la fertilité.

La fertilité des rats mâles et femelles n'est pas affectée par des doses orales de picosulfate de sodium jusqu'à 100 mg/kg (voir rubrique 5.3)

[...]

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

Non pertinent.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables fréquemment rapportés lors des essais cliniques sont des nausées, des céphalées et des vomissements.

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur l'expérience ultérieure à la commercialisation.

Système MedDRA Classification des Organes (SCO)	Fréquents (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents (≥1/1000 à <1/100)	Indéterminés (ne peut être estimé à partir des données existantes)
Affection du système immunitaire		Réaction anaphylactoïde, hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie et hypokaliémie	
Affections du système nerveux	Céphalées	Epilepsie, crise de grand mal, convulsions, état confusionnel	
Affections gastro-intestinales	Nausées et proctalgie	Vomissement, douleurs abdominales, ulcères iléaux aphtoïdes*	Diarrhée, incontinence fécale

RCP au 15 septembre 2010	RCP au 8 octobre 2015		
<p>* Des cas isolés d'ulcération iléale aphtoïde modérée réversible ont été rapportés. Les fréquences des effets indésirables sont basées sur l'expérience ultérieure à la commercialisation.</p> <p>La diarrhée et l'incontinence fécale sont les principaux effets cliniques de PICOPREP. Des cas isolés de diarrhées sévères ont été rapportés après commercialisation.</p> <p>La survenue d'une hyponatrémie a été signalée avec ou sans convulsions associées (voir rubrique 4.4). Chez les patients épileptiques, des cas isolés de crises/convulsions tonico-cloniques ne s'accompagnant pas d'hyponatrémie ont été rapportés (voir rubriques 4.4 et 4.5).</p>	<p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p>		<p>Eruptions cutanées (comprenant éruptions érythémateuses maculo-papuleuses, urticaires, purpura)</p>
<p>4.9. Surdosage Un surdosage conduirait à une diarrhée abondante. Le traitement consiste en des apports hydro-électrolytiques, dépendant des besoins de chaque patient.</p>	<p>* Des cas isolés d'ulcération iléale aphtoïde modérée réversible ont été rapportés.</p> <p>La diarrhée et l'incontinence fécale sont les principaux effets cliniques de PICOPREP. Des cas isolés de diarrhées sévères ont été rapportés après commercialisation.</p> <p>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'hyponatrémie ont été rapportés.</p> <p>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 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.</p>		
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Sachet : 4 couches : papier polyéthylène basse densité -aluminium-résine thermofusible Chaque boîte contient 2 sachets qui peuvent être séparés par déchirement de la bande perforée. Poids du contenu du sachet : 16,1g</p>	<p>4.9. Surdosage En cas de surdosage une diarrhée abondante peut survenir. Le traitement est symptomatique et comporte une correction de la balance hydro-électrolytique le cas échéant.</p> <p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Sachet : 4 couches : papier polyéthylène basse densité -aluminium-résine thermofusible Les 2 sachets peuvent être séparés par déchirement de la bande perforée. Poids du contenu du sachet : 16,1g Une cuillère-mesure pour le dosage enfant est incluse dans la boîte. PICOPREP est présenté en boîte de 2, 100 ou 300 sachets. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>		
<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 491 722-1 ou 34009 491 722 1 4 : 16,1g de poudre en sachet (papier/ PEBD/aluminium/résine thermofusible) ; boîte de 2.</p>	<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 34009 491 722 1 4 : 16,1g de poudre en sachet (papier/ PEBD/aluminium/résine thermofusible) ; boîte de 2. 34009 584 724 4 2 : 16,1g de poudre en sachet (papier/ PEBD/aluminium/résine thermofusible) ; boîte de 300.</p>		