



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2015

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 16 septembre 2015 a fait l'objet d'une audition le 25 novembre 2015 et a été adopté le 2 décembre 2015

CITRAFLEET, poudre pour solution buvable en sachet-dose

2 sachets-dose polyester aluminium polyéthylène de 15,08 g (CIP : 34009 384 164 5 9)

Laboratoire BOUCHARA RECORDATI

DCI	acide citrique anhydre - oxyde de magnésium léger - picosulfate de sodium
Code ATC (2013)	A06AB58 - Laxatifs stimulants
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21/04/2008 (procédure de reconnaissance mutuelle avec le Royaume Uni) Plan de gestion des risques européen (dernière version en date du 24/12/2013)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	A Voies digestives et métabolisme A06A Laxatifs A06AB Laxatifs stimulants A06AB58 Picosulfate de sodium en association

02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement de l'inscription de la spécialité CITRAFLEET, inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 09/09/2010 (JO du 15/09/2010).

Dans son avis d'inscription du 30/06/2010 les conclusions de la Commission concernant CITRAFLEET ont été les suivantes :

- « - Le service médical rendu par cette spécialité est important.
- 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.
- 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. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études :

- Une étude issue de la littérature¹, randomisée selon un ratio 1:1 (n=293 patients) et réalisée dans 3 centres en Italie, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de l'efficacité de CITRAFLEET (picosulfate de sodium) versus MOVIPREP (PEG). Le critère de jugement principal était la qualité de la préparation, cotée en aveugle par un seul évaluateur à l'aide du score de Boston (BBPS pour Boston Bowel Preparation Scale) qui associe un score de 0 à 3 (0= inadéquate, 1=mauvaise, 2=satisfaisante, 3=excellente) à chaque segment du côlon, soit un score total maximal de 9. La qualité du lavage colique était qualifiée d'adéquate pour un score ≥ 2 à chaque segment du côlon ou d'inadéquate pour un score < 2 dans un ou plusieurs segments du côlon.

Cette étude démontre la non-infériorité de CITRAFLEET par rapport à MOVIPREP.

- Une étude de phase III multicentrique (15 centres en Espagne) randomisée, en simple aveugle fournie par le laboratoire (étude CF-PICOS2006), dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance de CITRAFLEET (picosulfate de sodium) versus KLEAN PREP (PEG) notamment chez des personnes âgées. Le critère de jugement principal était la qualité du lavage colique, évaluée à l'aveugle par 2 évaluateurs sur la base de 5 photos (1 par segment de côlon) avec une échelle à 4 points (médiocre, assez bon, bon, excellent). Un succès sur le critère principal de jugement correspondait à l'association de deux composantes : une qualité de lavage colique excellente ou bonne et une prise du produit jugée facile ou tolérable par le patient. 512 patients ont été randomisés en trois bras selon un ratio 4 :4 :1 (prise de CITRAFLEET la veille de l'examen, bras 2 : prise de KLEAN PREP la veille de l'examen, bras 3 : prise de CITRAFLEET le jour de l'examen). Le taux de succès du lavage colique de CITRAFLEET (bras 1) était supérieur (67,6%) à celui de KLEAN PREP (bras 2) (45,9%) ($p < 0,001$), cette supériorité résultait essentiellement de la variable subjective qui était favorable au groupe 1 (99,1% de sujets ont évalué le produit comme facile à prendre/tolérable versus 69,5% dans le groupe 2). Les résultats de la variable objective étaient semblables entre les deux groupes (68,1% versus 67,3%).

Cette étude ne permet pas de conclure quant à la comparaison CITRAFLEET et KLEANPREP. En effet, l'échelle d'évaluation de la qualité du lavage colique ne correspond pas au standard recommandé (Boston Bowel Preparation Scale), et surtout la composante objective du critère de jugement principal ne montre pas de différence entre les deux préparations.

Au total les résultats de ces deux études ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

¹ Manes G, Amato A, Arena M, Pallotta S, Radaelli F, Masci E. Efficacy and acceptability of sodium picosulphate/magnesium citrate vs low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid for colon cleansing: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2013;15:1145-53.

04.2 Tolérance

► Les données de la littérature¹ et l'étude fournie par le laboratoire (cf ci-dessus : chapitre efficacité) ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

► Le laboratoire a fourni le rapport actualisé de pharmacovigilance couvrant la période du 01/12/2009 au 31/05/2012. Il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► CITRAFLEET fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen :

Risques identifiés importants

- Troubles hydroélectrolytiques dont hyponatrémie
- Convulsions

Risques potentiels importants

- Troubles de la fonction rénale

Ces résultats ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2014), CITRAFLEET a fait l'objet de 207 269 prescriptions.

CITRAFLEET est majoritairement prescrit chez des sujets ayant des antécédents familiaux de tumeur maligne des organes digestifs (15% des prescriptions) ou des douleurs abdominales (12% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

CITRAFLEET est une association d'un laxatif stimulant, le picosulfate de sodium et d'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 (SFED 2011)².

En dehors de contre-indications et précautions d'emploi communes à toutes les spécialités de cette classe² il convient de signaler :

- La possibilité d'induction de lésions inflammatoires peu sévères mais pouvant prêter à confusion avec une forme mineure de maladie inflammatoire de l'intestin.
- La contre-indication de cette préparation en cas d'insuffisance cardiaque congestive, de troubles hydro-électrolytiques importants, d'insuffisance rénale sévère, d'hypermagnésémie et de rhabdomyolyse.
- La préférence d'utilisation, sous réserve d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par le praticien, d'une préparation effectuée avec du PEG chez les patients dialysés ou diabétiques.

² 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 30/06/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le caractère de gravité de l'affection est défini par les 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 dans cette indication est important.
- ▀ Il existe des alternatives à cette spécialité dans la même indication.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.

▀ 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CITRAFLEET 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%

▀ Conditionnement

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