

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 juin 2018***Date d'examen par la Commission : 13 juin 2018***macrogol 4 000 + électrolytes¹ + siméticone****XIMEPEG, poudre pour solution buvable****B/1 traitement contenant 4 grands sachets A + 4 petits sachets B (CIP : 34009 300 814 5 7)**

Laboratoire ALFASIGMA FRANCE

Code ATC	A06AD65 (laxatif osmotique ; macrogol en association)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique).XIMEPEG, poudre pour solution buvable est indiqué chez les adultes. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ Composition en électrolytes de XIMEPEG : sachet A : sulfate de sodium - Sachet B : citrate de sodium ; acide citrique anhydre ; chlorures de sodium et de potassium. La concentration, après dissolution de 2 sachets A et de 2 sachets B dans 1 litre d'eau, est la suivante : sodium : 168,6 mmol/L ; sulfate : 52,8 mmol/L ; chlorure : 34,9 mmol/L ; potassium : 11,2 mmol/L ; citrate : 21,1 mmol/L.

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'équivalence en termes de succès de la préparation colique de XIMEPEG par rapport à deux comparateurs cliniquement pertinents, une solution à base de macrogol et électrolytes et une solution de composition proche de celle de XIMEPEG (MOVIPREP), - l'absence de donnée permettant de documenter une amélioration de la qualité de vie des patients avec XIMEPEG par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents, - l'absence de donnée sur l'impact du lavage colique avec XIMEPEG sur, par exemple, le nombre de lésions néoplasiques détectées, <p>la Commission considère que XIMEPEG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités au chapitre 06.1.</p>
ISP	XIMEPEG n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de XIMEPEG dans la stratégie thérapeutique est la même que celle des autres médicaments indiqués dans le lavage colique préalable à un examen endoscopique ou radiologique : il s'agit d'un traitement de 1 ^{ère} intention réservé à l'adulte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 21/04/2017. (Pays rapporteur : Pays-Bas)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A06 Laxatifs A06A Laxatifs A06AD Laxatifs osmotiques A06AD65 macrogol en association

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de XIMEPEG sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités.

XIMEPEG est une solution pour lavage colique qui associe des laxatifs osmotiques : le macrogol 4000 (polyéthylène glycol), le sulfate de sodium, l'acide citrique et le citrate de sodium ainsi que de la siméticone, agent surfactant inerte qui serait susceptible de réduire les bulles de gaz et la mousse formée.

Une fois mis en solution, le patient doit avaler 2 litres de solution reconstituée additionnée d'1 litre de liquide clair.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique). XIMEPEG, poudre pour solution buvable est indiqué chez les adultes. »

04 POSOLOGIE

Adultes

Un traitement pour lavage intestinal chez l'adulte consiste à boire 4 sachets A et 4 sachets B dissous dans 2 litres d'eau.

Schéma d'administration

Pour un lavage colique adéquat, il faut boire l'intégralité de la solution. Un traitement nécessite la dissolution des 4 sachets A et des 4 sachets B dans 2 litres d'eau.

[...]

Après l'examen : afin de compenser la perte liquidienne subie pendant la préparation de l'examen, les patients doivent être encouragés à boire une grande quantité de liquide après l'examen. »

Le lavage colique consiste à nettoyer l'intestin en éliminant quasiment toutes les matières fécales, en vue de la réalisation d'un acte diagnostique (exploration endoscopique, radiologique) ou thérapeutique (exérèse de lésions précancéreuses ou cancéreuses, chirurgie). L'objectif est de permettre la meilleure visualisation possible de la muqueuse colique lors de la réalisation de ces actes. La qualité du lavage obtenu détermine la qualité des examens réalisés (sensibilité, spécificité, valeur prédictive) avec, en cas de mauvaise préparation, un risque établi de mauvaise détection des polypes. La préparation est donc un élément clé du diagnostic des maladies coliques.

Il existe trois types de produits utilisés en France pour la préparation colique par voie orale, de modes d'action différents².

- **Les solutions à base de polyéthylène glycol (PEG)**, à mode d'action mécanique, qui sont des solutions isotoniques agissant essentiellement par un effet de balayage du contenu intestinal. Ces solutions n'induisent pas de troubles hydroélectrolytiques si elles sont prises de façon correcte, c'est à dire en un temps court, de 3 heures au maximum. L'inconvénient majeur de ces solutions est le volume important (4 litres recommandés, dans les faits souvent 3 à 3,5 litres). Ces solutions ont en effet un goût salin, désagréable, toutefois amélioré par les préparations PEG sans sulfate. Les préparations à base de PEG ont de rares contre-indications parmi lesquelles l'insuffisance rénale avec dialyse ou l'insuffisance cardiaque congestive
- **Les produits à base de phosphate de sodium**, à mode d'action osmotique ; ces laxatifs nécessitent la compensation par des boissons pour éviter une déshydratation et des troubles hydroélectrolytiques. Il est conseillé au patient de prendre au minimum 2 litres de boisson dans les 24 heures précédant l'examen, qui constitue le temps de la préparation. Les préparations à base de phosphate de sodium sont contre-indiquées avant 18 ans et après 75 ans ou en cas d'insuffisance rénale sévère, hépatique, cardiaque congestive, d'hyperparathyroïdie, et en cas de maladie colique inflammatoire. Des précautions sont à prendre pour les patients traités par des médicaments pouvant altérer l'hémodynamique glomérulaire (IEC, ARA2, AINS). La Commission les considère comme des traitements de 2^{ème} intention.
- **Les solutions à base de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium en association**

Plusieurs études récentes ont montré que la qualité de la préparation était identique à celle obtenue avec les solutés de PEG avec une meilleure tolérance et acceptabilité.

Le besoin thérapeutique est actuellement couvert.

² Cf. Avis de la Commission rendu pour IZINIVOVA, le 05/11/2014.

1 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

2 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Solutions à base de PEG						
COLOPEG <i>Bayer</i>	oui	Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement aux explorations endoscopiques ou radiologiques, ou à la chirurgie colique.	15/10/ 2014 (RI)	Important		Oui
FORTRANS <i>Ipsen Pharma</i>	oui	Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement : · aux explorations endoscopique ou radiologique, · à la chirurgie colique. FORTANS est indiqué chez l'adulte uniquement.	21/11/ 2012 (RI)	Important		Oui
KLEAN PREAP <i>Norgine Pharma</i>	oui	Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement : · aux explorations endoscopiques ou radiologiques, · à la chirurgie colique. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans.	17/02/ 2016 (RI)	Important		Oui
MOVIPREP <i>Norgine Pharma</i>	Oui	MOVIPREP est une solution, administrée par voie orale, destinée au lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique) chez l'adulte.	09/05/ 2012 (réévaluation)	Important	MOVIPREP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour la préparation à la réalisation d'une endoscopie digestive.	Oui
Solutions à base de sulfate de sodium						
IZINOVA <i>Ipsen</i>	Non	IZINOVA est indiqué chez l'adulte dans le lavage colique, préalablement à toute intervention nécessitant un intestin propre (par exemple, visualisation de l'intestin lors d'une exploration endoscopique ou radiologique, ou intervention chirurgicale). IZINOVA n'est pas un traitement de la constipation.	05/11/ 2017 (inscription)	Important	IZINOVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le lavage colique, par rapport aux préparations coliques de référence à base de PEG.	Oui
Solutions à base de picosulfate de sodium et citrate de magnésium						
CITRAFLEET <i>Axcan Pharma SAS</i>	Non	Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique. CITRAFLEET est indiqué chez les adultes (sujet	02/12/ 2015 (RI)		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	

		âgés compris) à partir de 18 ans.			(ASMR V). CITRAFLEET représente un moyen diagnostique supplémentaire.	
PICOPREP <i>Ferring SAS</i>	Non	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.	25/11/2015 (RI)	Important	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.	Oui
Solution à base de Séné						
X PREP <i>Meda Pharma</i>	Non	Préparation colique en vue de lavements barytés ou de coloscopies et avant urographies.		Important		Oui (Coll)

1 *classe pharmaco-thérapeutique

2

3 Deux autres préparations coliques administrées par voie orale, **RECHOLAN** (ex-FLEET PHOSPHO-SODA) et **COLOKIT**, ne sont pas retenues
4 comme comparateurs cliniquement pertinents de XIMEPEG. En effet, ces deux médicaments, **à base de phosphate de sodium** sont préconisés en
5 2^{ème} intention car « ces préparations peuvent entraîner des troubles électrolytiques, parfois mortels et des atteintes rénales. L'âge avancé et la
6 déshydratation sont deux facteurs de risque majeurs de ces accidents. »³ Deux sociétés savantes françaises (SFED / SFAR) recommandent
7 d'ailleurs d'utiliser avec précaution les préparations coliques à base de phosphate de sodium chez les patients ayant un risque accru de troubles
8 électrolytiques⁴.

9

10 06.2 Comparateurs non médicamenteux

11 Néant.

12

13 ► Conclusion

14 **Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.**

³ Cf. avis de la Commission pour ces médicaments du 16/09/2015.

⁴ Bulois P et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. Septembre 2016.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Non commercialisé	
Belgique	Non commercialisé	
Espagne	Non commercialisé	
Pays-Bas	Non commercialisé	
Royaume-Uni	Produit non enregistré	

XIMEPEG a fait l'objet d'une AMM, par procédure décentralisée dans les pays suivants : Allemagne, Espagne, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie et Slovaquie. Dans tous ces pays, le produit est dénommé CLENSIA. Cette spécialité n'a pas d'autorisation de mise sur le marché au Royaume Uni.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge de la spécialité XIMEPEG (PMF 104) s'appuie sur les données de deux études de phase III, comparatives, randomisées et d'équivalence :

- l'étude italienne BC1/08 (Spada 2017) d'équivalence versus SELG 1 000 (une préparation colique non commercialisée en France à base de macrogol 4 000 et dont la composition est proche de celle de COLOPEG) (cf. en annexe les différences de composition) ;
- l'étude autrichienne BC1/10 d'équivalence versus MOVIPREP 2 L (macrogol 3 350 + acide ascorbique + électrolytes).

08.1 Efficacité

La méthodologie des deux études a été similaire.

	Etude BC1/08/Spada	Etude BC1/10
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'équivalence d'efficacité entre XIMEPEG (PMF 104) et macrogol 4 000 (SELG 1000)	Démontrer l'équivalence d'efficacité entre XIMEPEG (PMF 104) et macrogol 3350 ascorbate (MOVIPREP)
Méthode	Etudes comparatives, randomisées, simple aveugle (à l'aveugle des investigateurs), en groupes parallèles, multicentriques.	
Population étudiée	Patients adultes devant subir une coloscopie en ambulatoire.	
Critères d'inclusion	Hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans.	
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse, ou femme à risque d'être enceinte, ou allaitement - Antécédent ou suspicion d'occlusion ou de perforation gastro-intestinale ; méga colon toxique, résection importante du colon ; insuffisance cardiaque (de classe III ou IV), pathologie cardiovasculaire grave ; insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale terminale. 	
Groupes de traitement	PMF 104 : macrogol (PEG) 4 000, siméticone, 2 litres	
	Le schéma de préparation colique différait selon le moment de réalisation de la coloscopie. Lorsque la coloscopie était prévue avant midi, les patients devaient prendre 2 L de solution + 1 L de liquide clair le jour précédent la coloscopie. Lorsque celle-ci était prévue après midi, les patients devaient fractionner la dose : 1 L de solution plus un demi-litre de liquide clair le jour précédent + 1 L de solution et ½ L de liquide clair le matin du jour de la coloscopie.	
	SELG 1 000 : macrogol (PEG) 4 000, 4 L. Les patients devaient prendre 4 L de solution	MOVIPREP (PEG) 3 350, ascorbate, 2 L Les patients devaient prendre 2 L de solution

	la veille lorsque la coloscopie avait lieu avant midi ou devaient fractionner en deux prises de 2 L la veille et le matin de la coloscopie lorsque celle-ci avait lieu après midi.	la veille lorsque la coloscopie avait lieu avant midi ou devaient fractionner en deux prises de 1 L la veille et le matin de la coloscopie lorsque celle-ci avait lieu après midi
Déroulement de l'étude	04/05/2009 au 30/09/2009 Six centres en Italie	03/08/2010 au 25/11/2011 Six centres en Autriche
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant eu un lavage colique réussi, c'est-à-dire côté comme « excellent » ou « bon » selon l'échelle validée ⁵ de préparation colique d'Ottawa dans chaque section du colon (droit, moyen et recto-sigmoïde). Le liquide colique a aussi été classé par l'investigateur selon une échelle à 3 points (0 : faible, 1 : modéré, 3 : important). Le niveau de lavage colique a été classé (de 0 à 14) : excellent (0-3), bon (4-6), honnête (7-10), insuffisant (11-14).	
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Visibilité globale de la muqueuse selon une échelle à 3 points (0 à 2) : 0 = optimale, 1 = correcte, 2 = insuffisante. - Intégralité de l'examen (intubation caecale (examen colique complet), délai pour atteindre le caecum (temps d'intubation) et délai de retrait de la jonction sigmoïdienne descendante jusqu'à sortie - Effets indésirables 	
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La proportion attendue de patients ayant une préparation colique réussie attendue a été estimée à 75% (d'après les données de la littérature). En incluant 180 patients dans chaque groupe, l'intervalle de confiance à 95% (test bilatéral) attendu devait être compris entre - 15% et + 15% avec une puissance de 84% lorsque la proportion avec le produit de référence (pS) est de 0,750 et celle avec le produit testé (pT) de 0,750 (hypothèse nulle) En faisant l'hypothèse d'une proportion de patients non évaluables (sortie, violations de protocole...) de 10% et d'une distribution similaire entre 6 centres d'étude, 68 patients devraient être inclus dans chaque centre, soit 204 patients par groupe.	
Analyse statistique	L'équivalence a été évaluée en comparant la proportion de patients (P) ayant un lavage colique réussi (excellent ou bon) dans chaque groupe. L'hypothèse nulle a été testée en réalisant l'intervalle de confiance à 95% bilatéral de la différence P cliniquement réussi produit test – P cliniquement réussi produit de référence, la limite basse de l'intervalle de confiance étant comparée à la limite basse de la marge d'équivalence retenue (-15%) et la limite haute de l'intervalle de confiance à la marge haute d'équivalence (+15%).	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

Résultats :

► Résultats de l'étude BC1/08 (Spada 2017) versus SELG 1 000 (préparation colique à base de macrogol 4 000 de composition proche de celle COLOPREG)

- Déroulement de l'étude et caractéristiques des patients inclus

Parmi les 422 patients randomisés inclus par 6 centres en Italie, 421 ont eu la coloscopie (tous ont terminé l'étude) et 392 ont effectué l'étude conformément au protocole.

- Résultats du critère de jugement principal

Parmi les 421 patients randomisés et ayant eu la coloscopie (analyse en ITT), la proportion de patients ayant eu un lavage colique réussi (excellent ou bon), évalué par le médecin réalisant l'examen (à l'aveugle) à l'aide de l'échelle de préparation intestinale validée d'Ottawa, a été obtenu chez 68,1 % des patients du groupe XIMEPEG et 69,2 % des patients du groupe PEG-ES, **soit une différence moyenne de taux de succès de + 1,2 % (IC 95 % [- 10,0 ; + 7,7])**.

Des résultats similaires ont été obtenus dans la population *per protocole* (n = 392) avec une différence moyenne entre les deux groupes de 1,3 % (IC 95 % [- 7,5 ; + 10,1]).

L'équivalence entre les deux traitements sur ce critère a donc été établi dans les populations ITT et PP avec une différence des limites basses et hautes des intervalles de confiance des spécialités test et de référence comprise entre - 15% et + 15%.

Tableau 1 : étude Spada : proportion de succès clinique dans les populations ITT et PP

⁵ Ce score comprend les valeurs 0 (lavage colique qualifié « d'excellent »), 1 (« bon »), 2 (« honnête »), 3 (« faible ») ou 4 (« insuffisant »).

%	Population ITT			Population PP		
	PMF 104	SELG 1000	Total	PMF 104	SELG 1000	Total
	N=213	N=208	N=421	N=197	N=195	N=392
Succès	68,1	69,2	68,6	73,6	72,3	73,0
Echec	31,9	30,8	31,4	26,4	27,7	27,0

- Résultats des critères secondaires d'efficacité

Aucune différence entre les groupes n'a été mise en évidence en termes de visibilité de la muqueuse, de taux réussi d'intubation caecale et de durée de la coloscopie.

► Résultats de l'étude BC1/10 de phase III (versus MOVIPREP).

- Déroulement de l'étude et caractéristiques des patients inclus

Parmi les 389 patients randomisés inclus par 6 centres en Autriche, 385 ont eu la coloscopie (380 ont complété l'étude) et 367 ont effectué l'étude conformément au protocole.

- Résultats du critère principal de jugement

Parmi les 385 patients randomisés (analyse en ITT), la proportion de patients ayant eu un lavage colique excellent ou bon, évalué par le médecin réalisant l'examen (à l'aveugle) à l'aide de l'échelle de préparation intestinale validée d'Ottawa, a été obtenu chez 78,8 % des patients du groupe XIMEPEG et chez 74,5 % des patients du groupe MOVIPREP, soit **une différence moyenne de taux de succès de + 4,3 % (IC 95 % [- 13 ; + 4])**.

Des résultats similaires ont été obtenus dans la population *per protocole* (n = 367) avec une différence moyenne entre les deux groupes de + 4 % (IC 95 % [- 13 ; + 5]).

L'équivalence entre les deux traitements sur ce critère a donc été établi dans les populations ITT et PP avec une différence des limites basses et hautes des intervalles de confiance des spécialités test et de référence comprise entre - 15% et + 15%.

Tableau 2 : étude BC1/10 : proportion de succès clinique dans les populations ITT et PP

N (%)	Population PP		Population ITT	
	PMF 104	PEG-ASC	PMF 104	PEG-ASC
	N=184	N=183	N=193	N=192
Succès	144 (78,26)	136 (74,32)	152 (78,76)	143 (74,48)
Echec	40 (21,74)	47 (25,68)	41 (21,24)	49 (25,52)

- Résultats des critères secondaires d'efficacité

Aucune différence entre les groupes n'a été mise en évidence en termes de visibilité de la muqueuse, de taux réussi d'intubation caecale et de durée de la coloscopie.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Au cours des essais cliniques contrôlés, XIMEPEG a été comparé à d'autres préparations à base de PEG 4000/3350 chez 442 patients adultes. Aucun événement indésirable grave ou ayant provoqué l'arrêt de l'étude n'a été rapporté. La proportion de patients ayant eu un effet indésirable n'a pas différencié entre les deux groupes (XIMEPEG et soit une solution à base de macrogol 4 000, soit MOVIPREP).

1 8.2.2 Données issues des PBRER/PSUR

2 Le laboratoire ALFASIGMA a conduit une évaluation des signaux des cas rapportés avec ses
3 autres spécialités à base de macrogol 4000 seul ou en association. Aucun nouveau signal n'a été
4 identifié.

5
6 Les données de pharmacovigilance du rapport international périodique d'évaluation du bénéfice
7 risque/rapport périodique de sécurité (PBRER/PSUR) couvrant la période du 22/06/2016 au
8 22/06/2017 sont aussi disponibles. Selon ces données, lors du programme de développement
9 clinique, 451 sujets ont été exposés au traitement par XIMEPEG. Durant la période du 22/06/2016
10 au 22/06/2017 correspondant à la première année après l'octroi de l'AMM à XIMEPEG, sur la base
11 du nombre de boîtes vendues, l'exposition au traitement a été estimée à 9 525 patients traités.
12 Aucun effet indésirable n'a été rapporté et aucun nouveau risque de tolérance n'a été identifié.
13

14 8.2.3 Données issues du RCP

15 Le RCP précise que les patients effectuant un lavage intestinal avec des mélanges à base de
16 macrogol et électrolytes ressentent souvent une gêne gastro-intestinale de type crampes
17 abdominales, ballonnements, nausées et irritation anale. Ces effets indésirables sont
18 généralement d'intensité légère et disparaissent habituellement rapidement si la vitesse
19 d'administration est ralentie ou que la prise du produit est temporairement arrêtée. La diarrhée est
20 un effet attendu de la préparation intestinale.

21 Des réactions d'hypersensibilité (de type prurit, rash, œdème de Quincke, urticaire, dyspnée, choc
22 anaphylactique) ont été très rarement signalées.
23

24 8.2.4 Plan de Gestion des Risques (PGR)

25 Le tableau ci-dessous résume les principaux risques et informations manquantes pour XIMEPEG :

26
27 **Tableau 3 : risques et informations manquantes pour XIMEPEG selon le PGR**

Fréquence et nature des risques :		Actions prévues
Risques importants identifiés :	Anomalies hydro-électrolytiques	Activités de routine de pharmacovigilance
Risques importants potentiels :	Possibilité d'altérer l'absorption des autres médicaments en diminuant le temps de transit gastro-intestinal ; Usage hors AMM dans la population pédiatrique	
Informations manquantes :	Données en cas de grossesse ou en période d'allaitement ; Données dans la population pédiatrique	

28

29 08.3 Résumé & discussion

30 L'efficacité et les effets indésirables de XIMEPEG, une solution buvable à base de macrogol 4000
31 et d'électrolytes indiquée pour le lavage colique, ont été évalués dans deux études comparatives
32 de phase III chez des patients adultes ayant une coloscopie programmée. Ces deux études, aux
33 méthodologies similaires, avaient pour objectif d'établir l'équivalence entre XIMEPEG et la solution
34 pour lavage colique de contrôle. L'évaluation a été réalisée à l'aide de l'échelle de préparation
35 intestinale validée d'Ottawa. L'équivalence a été évaluée en comparant la proportion de patients
36 ayant un lavage colique réussi, excellent ou bon dans chaque groupe (critère principal de
37 jugement).

38 Dans la première étude, 422 patients ont été randomisés pour recevoir XIMEPEG ou 4 litres d'une
39 solution à base de macrogol 4000 et d'électrolytes (laxatif proche de COLOPEG). Dans la seconde
40 étude, 389 patients ont été randomisés pour recevoir XIMEPEG ou 2 litres de PEG-ASC
41 (macrogol-ascorbate ; MOVIPREP) et un litre de liquide supplémentaire.
42

1 Résultats

2 L'équivalence entre XIMEPEG et le comparateur actif retenu de chacune de ces deux études a été
3 établie, la différence des limites basses et hautes de l'IC95% de la différence entre la proportion de
4 succès du lavage colique étant comprise entre - 15% et + 15% :

- 5 - dans la première étude, 421 patients ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. Parmi
6 eux, un lavage intestinal réussi a été obtenu chez 68,1 % des patients recevant XIMEPEG et
7 chez 69,2 % de ceux recevant la solution contrôle, soit une différence moyenne de 1,2 %, IC
8 95 % [-10,0 % ; + 7,7 %]. Des résultats similaires ont été obtenus dans la population per
9 protocole (n = 392).
- 10 - dans la seconde étude, 385 patients ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. Parmi
11 eux, un lavage intestinal réussi a été obtenu chez 78,8 % des patients traités par XIMEPEG,
12 poudre pour solution buvable et chez 74,5 % de ceux recevant le contrôle, soit une
13 différence moyenne de 4,3 %, IC 95 % [-13 % ; + 4 %]. Des résultats similaires ont été
14 obtenus avec la population per protocole (n = 367).

15
16 Dans ces deux études, aucune différence entre les groupes comparés n'a été mise en évidence en
17 termes de visibilité de la muqueuse, de taux réussi d'intubation caecale et de durée de la
18 coloscopie (critères secondaires d'efficacité).

19 Aucun effet indésirable grave n'est survenu au cours de ces deux études.

20 Discussion

21 L'intérêt d'ajouter de la siméticone à la préparation pour le lavage colique pour améliorer la
22 visibilité du côlon n'a pas été établi dans les deux études cliniques disponibles. La Commission
23 regrette l'absence de donnée sur le nombre de polypes intestinaux détectés et sur la satisfaction
24 des patients ou l'amélioration de la qualité de vie en termes de volume de liquide ingéré
25 notamment.

26
27
28 Compte tenu des données cliniques d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact
29 supplémentaire de XIMEPEG sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie par rapport aux
30 comparateurs cliniquement pertinents. En conséquence, XIMEPEG n'apporte pas de réponse
31 supplémentaire au besoin de santé médical déjà couvert.

32 08.4 Programme d'études

33 XIMEPEG est indiquée pour une utilisation uniquement chez l'adulte.

34 L'usage hors AMM dans la population pédiatrique constitue un risque important potentiel et
35 l'absence de données pédiatrique fait partie des informations manquantes ; une étude clinique de
36 phase III est en cours (PMF104 PD1-2-3/2013) chez des enfants âgés de 2 ans à 18 ans inclus en
37 Belgique, France et Italie.

38 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

39
40
41 Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant exploration endoscopique ou
42 radiologique.

43
44 Les recommandations françaises sur la préparation colique pour la coloscopie publiées par la
45 SFED en 2011⁶⁷ ont été complétées par une position commune SFED/ SFAR (Société Française

⁶ Heresbach D, Boustière C, Coffin B, Choukroun G, Hagège H et al. Consensus en endoscopie digestive : préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. Acta Endosc 2011;41:145-52.

⁷ Heresbach D. Addendum : précision sur les préparations coliques à base de picosulfate de sodium. Acta Endosc. DOI 10.1007/s10190-012-0228-y.

1 d'Anesthésie et de Réanimation) sur le délai entre la prise de la préparation colique et l'anesthésie
2 générale en 2016⁸.

3
4 Ces recommandations ne distinguent pas de préparations coliques à administrer en 1^{ère} ou 2^{ème}
5 intention mais rappellent les contre-indications et précautions d'emploi à respecter chez certains
6 patients pour chacune des préparations. Elles considèrent les solutions à base de PEG 4 L comme
7 des standards, pour lesquelles elles préconisent une administration en prise fractionnée avec
8 pause nocturne.

9 Chez les sujets à risque, les patients dialysés ou diabétiques, la SFED recommande les solutions
10 à base de PEG, et en cas de patients atteints de MICI non associé à l'acide ascorbique. Il est
11 indiqué que les solutions à base de PEG induisent peu de désordres hydroélectrolytiques et ont
12 une meilleure tolérance que le phosphate de sodium en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance
13 hépatique et d'insuffisance cardiaque congestive.

14 Comme des hypokaliémies et plus rarement des hyponatrémies ont été décrites chez les sujets de
15 plus de 85 ans après administration de PEG, il est préconisé de réaliser un ionogramme sanguin
16 avant la coloscopie dans cette population particulièrement à risque.

17
18 Pour rappel, les préparations coliques administrées par voie orale, RECHOLAN et COLOKIT, à
19 base de phosphate de sodium, sont préconisées par la Commission en 2^{ème} intention car « ces
20 préparations peuvent entraîner des troubles électrolytiques, parfois mortels et des atteintes
21 rénales. L'âge avancé et la déshydratation sont deux facteurs de risque majeurs de ces accidents.
22 » Deux sociétés savantes françaises (SFED / SFAR) recommandent d'ailleurs d'utiliser avec
23 précaution les préparations coliques à base de phosphate de sodium chez les patients ayant un
24 risque accru de troubles électrolytiques.

25
26 La préparation par picosulfate de sodium, associée au citrate de magnésium doit être utilisée
27 après 18 ans sans restriction chez la personne âgée, mais est contre-indiquée en cas
28 d'insuffisance cardiaque congestive, d'ulcère gastrique, d'ascite, de déshydratation, de
29 rhabdomyolyse, de troubles rénaux graves ou de prise médicamenteuse spécifique (diurétique,
30 corticoïdes, digoxine, AINS, antidépresseur tricyclique ou ISRS, neuroleptiques utilisés pour la
31 schizophrénie, lithium et carbamazépine).

32 Selon les recommandations récentes de deux sociétés savantes françaises⁹, **la prise fractionnée**
33 **avec pause nocturne** entre la veille et les heures qui précèdent l'examen est plus efficace que la
34 prise en une fois la veille. **Il est préconisé de respecter un jeûne de 6 heures pour les solides**
35 **et de 2 à 3 heures pour les liquides avant le début de la coloscopie sous anesthésie**
36 **générale. Le délai recommandé entre la fin de la prise et la réalisation de la coloscopie est**
37 **compris entre 3 et 5 heures afin d'assurer une qualité optimale de la préparation colique.**

38 Au total, la préparation colique doit répondre à des critères associant efficacité, acceptabilité des
39 produits et sécurité d'emploi qui nécessitent une adaptation au profil du patient réalisée au mieux
40 au cours d'une consultation médicale.

41
42 Au total, le choix thérapeutique de la préparation colique repose sur les caractéristiques du patient
43 (antécédents, traitements concomitants, expérience éventuelle avec de précédentes préparations
44 coliques), des contre-indications et précautions d'emploi à respecter pour chaque type de
45 préparation.

46 **Place de XIMEPEG dans le lavage colique**

47 **La place de XIMEPEG dans la stratégie thérapeutique est la même que celle des autres**
48 **médicaments indiqués dans le lavage colique préalable à un examen endoscopique ou**
49 **radiologique : il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention réservé à l'adulte.**

50 Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

51 L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP
52 (<http://lecrat.fr/>).

53
⁸ Bulois P et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. Septembre 2016.

⁹ Bulois P et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune SFED/SFAR. Septembre 2016.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

Le lavage colique est nécessaire à la préparation des patients avant une exploration endoscopique ou radiologique et chirurgie colique. Le caractère de gravité de la maladie est défini par les résultats de l'exploration.

► XIMEPEG est un médicament à visée diagnostique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dont l'utilisation est réservée à l'adulte.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du nombre de coloscopies réalisées en France,

- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité du lavage intestinal avec XIMEPEG par rapport aux autres préparations coliques de référence notamment celles à base de macrogol + électrolytes et de l'absence de donnée documentant la satisfaction des patients ou l'amélioration de la qualité de vie,

- et donc de l'absence de réponse supplémentaire au besoin de santé médical déjà couvert,

XIMEPEG n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XIMEPEG est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « lavage intestinal préalablement à tout examen nécessitant un intestin propre (par exemple : exploration endoscopique ou radiologique) chez les adultes » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration d'équivalence en termes de succès de la préparation colique de XIMEPEG par rapport à deux comparateurs cliniquement pertinents, une solution à base de macrogol et électrolytes et une solution de composition proche de celle de XIMEPEG (MOVIPREP),

- l'absence de donnée permettant de documenter une amélioration de la qualité de vie des patients avec XIMEPEG par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents,

- l'absence de donnée sur l'impact du lavage colique avec XIMEPEG sur, par exemple, le nombre de lésions néoplasiques détectées,

la Commission considère que XIMEPEG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités au chapitre 06.1.

1 **010.3** Population cible

2 La population estimée est celle des adultes devant subir un lavage intestinal avant la réalisation
3 d'un examen nécessitant un intestin propre comme une exploration endoscopique ou
4 radiologique).

5 6 **Estimation/conclusion**

7 La population cible de XIMEPEG peut être estimée par le nombre de coloscopies par an¹⁰.
8 L'enquête de la SFED « 1 semaine d'endoscopie en France » a estimé le nombre de coloscopies
9 en France à 1,2 million en 2015 (Enquête SFED 2016¹¹).

10
11 **La population cible de XIMEPEG peut donc être estimée à 1,2 million de patients.**

12 13 **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

14 **► Conditionnement**

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

17

¹⁰ Cf avis pour IZINOVA de la Commission de la Transparence du 05/11/2014.

¹¹ Bernardini D et al. La coloscopie en 2015 : de la préparation au diagnostic. Résultats de l'enquête annuelle de la Société Française d'Endoscopie Digestive. Acta Endosc 2016;46 :257-65.

1 **ANNEXE – Comparaison de la composition de XIMEPEG avec celles d'autres préparations coliques à base de macrogol**

2

3 SELG 1000 n'étant pas commercialisé en France, le tableau ci-dessous indique les compositions des comparateurs cliniquement pertinents de
4 composition proche et commercialisés en France.

5

Composants	Quantité en g/sachet				
	XIMEPEG	SELG Etude BC1/08/Spada	FORTRANS	COLOPEG	KLEAN-PREP
PEG	PEG 4000 : 52,5	PEG 4000 : 58,3	PEG 4000 : 64	PEG 3350 : 59	PEG 3350 : 59
Sodium citrate	1,863				
citrique acide	0,813				
sodium sulfate	3,75	5,68	5,7	5,682	5,685
Sodium bicarbonate		1,68	1,68	1,68	1,685
Sodium chlorure	0,73	1,46	1,46	1,461	1,465
potassium chlorure	0,37	0,74	0,75	0,746	0,7425
siméticone	0,08				

6