

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 avril 2018

*sous-citrate de bismuth potassique /
métronidazole /
chlorhydrate de tétracycline*

PYLERA 140 mg /125 mg /125 mg, gélules

B/120 (CIP : 34009 218 042 0 1)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

Code ATC	A02BD08 (Associations pour l'éradication d'<i>Helicobacter pylori</i>)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« En association à l'oméprazole, PYLERA est indiqué dans l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à <i>H. pylori</i> »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 16/01/2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 A Voies digestives et métaboliques A02 Médicaments pour les troubles de l'acidité A02B Médicaments pour l'ulcère gastroduodénal et le reflux gastro-œsophagien A02BD Associations pour l'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> A02BD08 sous-citrate de bismuth potassique, chlorhydrate de tétracycline et métronidazole

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la spécialité PYLERA inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 15/03/2013 (JO du 22/03/2013). A cette occasion, le laboratoire demande la réévaluation de la population cible de sa spécialité.

Dans son avis d'inscription du 3 octobre 2012 (cf. rubrique 04. « Rappel de la précédente évaluation »), la Commission a considéré que le SMR de PYLERA était important et l'ASMR mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'éradication d'*H. pylori*. La population cible avait été estimée entre 50 000 et 90 000 patients par an.

La Commission a souhaité être destinataire de l'étude d'utilisation en vie réelle demandée par l'ANSM dans le cadre du PGR afin de s'assurer de la bonne observance de PYLERA en association à l'oméprazole.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« En association à l'oméprazole, PYLERA est indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*. »

03.2 Posologie

« 3 gélules de PYLERA sont à prendre à chaque prise, et 4 prises quotidiennes sont nécessaires : une prise de 3 gélules après le petit-déjeuner, une prise de 3 gélules après le déjeuner, une prise de 3 gélules après le dîner et une prise de 3 gélules au coucher (de préférence avec une collation), soit un total de 12 gélules par jour sur une période de 10 jours.

Le traitement s'accompagne de la prise d'une gélule ou d'un comprimé d'oméprazole 20 mg 2 fois par jour, simultanément à la prise de PYLERA, au petit-déjeuner et au dîner, au cours des 10 jours de traitement.

Tableau : Schéma posologique quotidien de PYLERA

Heure de la prise	Nombre de gélules de PYLERA par prise	Nombre de gélules/ comprimés d'oméprazole par prise
Après le petit-déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (de préférence après une collation)	3	0

[...]

Patients insuffisants hépatiques ou rénaux

PYLERA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. La sécurité d'emploi et l'efficacité de PYLERA chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux n'ont pas été évaluées.

Sujets âgés

L'expérience chez le sujet âgé est limitée. En général, il convient d'être prudent lors de la prescription de PYLERA chez les patients âgés compte tenu de la fréquence accrue de l'altération des fonctions hépatique, cardiaque et rénale chez ces patients, de la présence de pathologies concomitantes ou de la prise concomitante d'autres médicaments.

Population pédiatrique

PYLERA est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans et est déconseillé chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans. »

04 RAPPEL DE LA PRÉCÉDENTE ÉVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	3 octobre 2012 (inscription)
Indication	« En association à l'oméprazole, PYLERA est indiqué dans l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à <i>H. Pylori</i> . »
Données cliniques	« Dans l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> , l'association fixe de sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole et tétracycline (PYLERA) administrée avec de l'oméprazole pendant 10 jours a été comparée à l'association libre d'amoxicilline, de clarithromycine et d'oméprazole pendant 10 jours (étude HPST99-CUS01, réalisée aux USA entre 1999-2000) ou pendant 7 jours (étude PYLHp07-01, réalisée en Europe entre 2008-2009). Ces deux études étaient ouvertes avec une évaluation des résultats « en aveugle » par un laboratoire central indépendant des centres investigateurs. Dans les deux études, PYLERA a été non inférieur sur le pourcentage d'éradication de <i>H. pylori</i> à l'association libre amoxicilline/clarithromycine/oméprazole administrée pendant 10 jours (92,5% versus 87,1%) ou pendant 7 jours (93,3% versus 69,6%) dans l'analyse <i>per protocole</i> . Dans l'étude versus amoxicilline/clarithromycine/oméprazole pendant 7 jours, qui correspond à la stratégie actuellement recommandée en France, l'analyse en ITT démontre la supériorité de l'association bismuth potassique/ métronidazole/ tétracycline (79,8% versus 55,4% ; différence 24,4%, IC95% différence [15,5 ; 33,3%] ; p < 0,001). La résistance de <i>H. pylori</i> aux antibiotiques n'a eu que peu d'influence sur l'efficacité de l'association fixe bismuth potassique/métronidazole/tétracycline + oméprazole. Le pourcentage d'éradication des souches résistantes au métronidazole (90,5% versus 68,3%) et à la clarithromycine (90,9% versus 2/25) ont été plus élevés que ceux obtenus avec amoxicilline/clarithromycine/oméprazole pendant 7 jours. Le profil de tolérance a été globalement satisfaisant dans les essais. Les effets indésirables plus fréquents avec l'association fixe bismuth/métronidazole/tétracycline + oméprazole ont été digestifs (selles anormales/ décolorées 17,2% versus 1,9%, douleurs abdominales 7,8% versus 3,2%, nausées 10,6% versus 4%) et

	neurologiques (céphalées 7,2% versus 2,4%, vertiges, 4,8% versus 1,3%, somnolence 3,0% versus 0, asthénie 4,3% versus 1,1%). De même il y a eu plus d'élévation des transaminases (ASAT 23,9% et ALAT 16,6% versus 7,1% et 3,9%) mais elles ont été transitoires, sans augmentation de la bilirubine, ni altération de la fonction hépatique. Les concentrations plasmatiques de bismuth sont restées inférieures au seuil toxique de 50 µg/l et sont revenues en dessous du seuil de détection chez la majorité des patients à la semaine 10. Le programme de développement clinique et les données de surveillance post commercialisation aux Etats-Unis n'ont pas mis en évidence d'alerte sur la neurotoxicité du bismuth avec PYLERA. La Commission de la transparence prend acte des mesures mises en place (PGR) pour contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment la surveillance des encéphalopathies. »
SMR	Important
ASMR	ASMR IV
Place dans la stratégie thérapeutique	« La France étant considérée comme un pays de forte résistance à la clarithromycine, PYLERA est un traitement de première intention, dans l'éradication de <i>H. pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse, en raison de son efficacité non affectée par la résistance à la clarithromycine et dans une moindre mesure au métronidazole. Cependant, l'observance au PYLERA est inconnue dans les conditions d'utilisation en pratique clinique du fait de la lourdeur du traitement (pendant 10 jours 3 gélules 4 fois par jour et 2 prises d'IPP par jour) et de la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques. L'alternative au traitement par la quadruple thérapie contenant du bismuth peut être le traitement séquentiel, qui associe un IPP matin et soir pendant 10 jours à 5 jours d'amoxicilline 1000 mgx2/j suivis de 5 jours de métronidazole 500 mgx2/j + clarithromycine 500 mgx2/j. Cependant, ce schéma est complexe et on ne dispose pas d'essai en France, pays à fort pourcentage de résistance à la clarithromycine. Il a également été proposé une quadrithérapie concomitante sans bismuth associant les 3 antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine et métronidazole) et un IPP pendant 10 à 14 jours. Une autre solution serait de tester la sensibilité bactérienne notamment à la clarithromycine par biologie moléculaire sur biopsie afin de conserver la trithérapie IPP/clarithromycine/amoxicilline en cas de sensibilité à la clarithromycine et d'opter pour une autre stratégie en cas de résistance. »
Etudes demandées	« En raison des doutes sur l'observance du traitement par PYLERA en conditions réelle d'utilisation et compte tenu de la demande d'étude émise par l'ANSM dans le cadre du PGR afin d'évaluer son utilisation en pratique courante, la Commission de la transparence demande à être aussi récipiendaire des résultats de cette étude et envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises. »

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique n'a été fournie dans le cadre de la demande de renouvellement d'inscription de PYLERA.

05.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 25/05/2016 au 24/05/2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP concernant les rubriques suivantes ont été réalisées :

- 4.4 Mise en garde spéciale et précaution d'emploi : ajout d'une précaution d'emploi concernant un risque d'insuffisance hépatique aigüe et d'hépatotoxicité sévère lié à l'utilisation du métronidazole chez les patients atteints du syndrome de Cockayne
- 4.8 Effets indésirables : ajout des réactions cutanées sévères (fréquence indéterminée) telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) liés à l'utilisation du métronidazole et de la tétracycline

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

05.3 Données de prescription et d'utilisation

5.3.1 Données de prescription

► Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité PYLERA est estimé à 123 632 (57% chez des femmes). Les prescriptions ont été réalisées dans la majorité des cas par des médecins généralistes (73,6%) et des gastro-entérologues (26,2%).

► Selon l'analyse des bases de données privées (EPPM, LPD, Xpr-SO) et médico-administratives (SNIIR-AM) publiée en mai 2017 par la HAS dans son rapport « Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori* », les traitements les plus prescrits toute base confondue étaient les quadrithérapies, avec ou sans bismuth (PYLERA + IPP ou clarithromycine + métronidazole + amoxicilline + IPP). Selon l'EPPM, 43% des prescriptions étaient des quadrithérapies sans bismuth contre 26% de prescriptions de quadrithérapie avec PYLERA. D'après les données du SNIIR-AM en 2015, 121 250 boîtes de PYLERA ont été remboursées (vs 149 272 quadrithérapies sans bismuth). Ces données concernaient 88 108 patients, ce qui signifie que certains patients ont été remboursés à plusieurs reprises pour le traitement PYLERA dans la même année. Plus de 50% des patients étaient des femmes, et l'âge moyen de ces patients était 52 ans. Les classes d'âge les plus remboursées pour un traitement PYLERA étaient celles entre 40 et 70 ans. Les patients âgés de plus de 80 ans étaient très rarement sous PYLERA (3%) et les très jeunes patients adultes également (0,3% chez les 18 ans). PYLERA était prescrit dans 60% des cas par le médecin généraliste contre 33% par le gastroentérologue. Tous les traitements PYLERA remboursés en 2015 ont été soit précédés soit suivis d'un test respiratoire. Dans 73% des cas, le test respiratoire était réalisé après le traitement PYLERA. Parmi les 121 250 traitements PYLERA remboursés en 2015, 70% étaient précédés ou suivis d'une gastroscopie, soit 85 010 gastroscopies réalisées avant ou après le traitement PYLERA. Dans 64% des cas, la gastroscopie était réalisée avant le traitement PYLERA. Pour les

patients nouvellement diagnostiqués, PYLERA était le traitement le plus fréquemment prescrit, totalisant 38% des prescriptions chez le médecin généraliste et 67% chez le gastro-entérologue, suivi par la quadrithérapie sans bismuth (25% des prescriptions chez le médecin généraliste et 21% chez le gastro-entérologue).

5.3.2 Données d'utilisation

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des données issues de :

- deux études observationnelles, SAPHARY et PHARE, réalisées à la demande de l'ANSM afin d'étudier l'efficacité et la tolérance de PYLERA en vie réelle,
- une étude d'observance (étude DUS).

5.3.2.1 Etude SAPHARY

L'étude SAPHARY est une étude observationnelle post commercialisation, demandée par l'ANSM, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du bismuth en observant son accumulation potentielle dans l'organisme après un traitement par PYLERA chez 200 patients.

Chaque patient était suivi par un médecin généraliste ou un gastro-entérologue avec 2 visites de contrôle : une première visite à la fin de la période des 10 jours de traitement et une seconde visite à la fin de l'étude, 28 jours après la fin du traitement afin d'évaluer l'efficacité en vie réelle du produit à partir d'un test diagnostique d'*H. pylori* (test respiratoire marqué à l'urée ou biopsie).

Pour l'analyse finale, 190 patients ayant reçu au moins une dose de PYLERA ont été retenus correspondant à la population de tolérance. L'âge médian était de 54 ans et 46% était des hommes. Un précédent traitement d'éradication de *H. pylori* était prescrit chez 23% d'entre eux. La durée de traitement de PYLERA a été de 10 à 12 jours pour la majorité des patients (95%). Des arrêts de traitement ont été observés chez 9 patients ; pour 5 d'entre eux la cause était un effet indésirable. Tous les patients ont eu une prescription concomitante d'IPP, il s'agissait d'omeprazole dans 70% des cas. Parmi les 190 patients, seuls 167 ont eu les 2 prises de sang prévues au protocole, correspondant à la population per protocole. PYLERA est associé dans 30% des cas à un autre IPP que l'oméprazole, contrairement à son AMM, et utilisé en 1^e ligne de traitement environ 75% des cas.

Le critère de jugement principal était l'accumulation de bismuth sur sang total, définie comme toute valeur d'accumulation supérieure à 50 µg/L à la fin du traitement, dans la population per protocole.

Avant la 1^e dose de traitement (J0), la concentration de bismuth était indétectable (< 1,2 µg/L) chez la totalité des patients, avec des valeurs comprises entre 0,5 µg/L et 1 µg/L.

A la fin du traitement (J11), l'accumulation moyenne était de 17,0 µg/L (IC95% : 15,6 - 18,3). La valeur d'accumulation a été supérieure à 50 µg/L chez 2 patients : l'un d'entre eux pour lequel la concentration en bismuth était de 56,0 µg/L a eu des troubles de la mémoire, réversibles à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, 2 autres patients exclus de la population per protocole ont également eu une valeur d'accumulation de bismuth estimée par un modèle pharmacocinétique supérieure à 50 µg/L (62,5 µg/L et 65,2 µg/L), sans effet indésirable d'ordre neurologique.

Parmi les 190 patients correspondant à la population de tolérance, 35% ont eu au moins un effet indésirable durant la période de traitement (troubles digestifs, asthénie, infections), dont 20% d'ordre neurologique (céphalées, troubles du sommeil, dysgueusies, vertiges, troubles de l'humeur et de l'attention...). Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

L'efficacité de PYLERA était confirmée par la négativité du test diagnostique à l'issue de la période de traitement. Le taux d'éradication a été de 71%, le taux d'échec au maximum de 29% (5% d'échec documenté et 24% de patients pour lesquels l'information est manquante).

En conclusion, une concentration de bismuth > 50 µg/L lors d'un traitement de 10 jours par PYLERA a été mise en évidence chez 1 à 2 % des patients, sans effet neurologique grave ou de symptômes d'encéphalopathie.

5.3.2.2 Etude PHARE

L'étude PHARE est une étude observationnelle (en cours), multicentrique d'une durée de 5 ans, réalisée à la demande de l'ANSM dans le cadre du PGR européen de PYLERA et conduite en France, sur un échantillon de 100 gastro-entérologues. L'objectif principal est d'évaluer le taux de résistance de *H. pylori* à 6 antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine, lévofloxacine, métronidazole, rifamycine et tétracycline). L'inclusion des sujets est prévue sur 3 périodes distinctes (T1 2014 à T1 2015, T1 2016 à T1 2017 et T1 2018 à T1 2019).

Concernant le critère de jugement principal qui était le taux de résistance de *H. pylori* aux 6 antibiotiques étudiés, on constate que *H. pylori* a été majoritairement sensible à l'amoxicilline, la tétracycline et la rifamycine et moins sensible au métronidazole, à la clarithromycine et à la lévofloxacine. La résistance au métronidazole, à la clarithromycine et à la levofloxacine augmente après un premier traitement (PYLERA ou un autre) de *H. pylori*.

Les données collectées sur les 2 premières périodes sont concordantes ; aussi seuls les résultats de la 2^e période sont présentés dans le tableau 1 chez 359 patients porteurs de *H. pylori* (soit 37% de la population incluse dans cette période).

Tableau 1 : Etude PHARE - Taux de résistance (%) collectés à l'année 2

	Population totale positive à <i>H.pylori</i> (N=359)	Population naïve de traitement (N=231)	Patients précédemment traités pour <i>H.pylori</i> (N=125)	Patients précédemment traités par PYLERA (N=73)
Amoxicilline	0,8	0,9	0,8	0
Clarithromycine	34,4	20,3	59,7	54,2
Levofloxacine	17,9	14,7	23,4	25,0
Metronidazole	62,3	52,4	80,6	83,3
Rifamycine	0,6	0,4	0,8	1,4
Tétracycline	0	0	0	0
Au moins 1 des 6 antibiotiques	74,0	64,9	90,3	90,3

Concernant le critère de jugement secondaire qui était l'évolution du taux de résistance de *H. pylori* au cours des 5 années suivant la commercialisation de PYLERA et son impact sur l'efficacité du traitement, les résultats entre la 1^e et la 2^e année de collecte des échantillons sont disponibles. Aucun changement significatif après un traitement par PYLERA n'a été observé en ce qui concerne les résistances à ses composants (tétracycline et métronidazole). On note par ailleurs une diminution du taux de résistance de *H. pylori* à la clarithromycine dans la population précédemment traitée pour *H. pylori*, passant de 73,9% (IC95% = 64,9 ; 81,7) la 1^e année à 59,7% (IC95% = 50,5 ; 68,4) la 2^e année.

5.3.2.3 Etude d'utilisation de PYLERA en France : DUS

L'étude DUS est une étude d'observance basée sur les données de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) qui est un échantillon du SNIIR-AM. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, dont l'objectif était de décrire l'utilisation de PYLERA en vie réelle pendant 2 ans, du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2015.

La population d'étude ayant reçu au moins une dispensation de PYLERA était de 1194 patients. La population de référence ayant reçu au moins une dispensation de l'une des trithérapies suivantes

(IPP¹ + amoxicilline + clarithromycine ou IPP + amoxicilline + métronidazole ou IPP + tétracycline + métronidazole) était de 1575 patients. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes. Les patients ont été analysés après un mois de suivi (description à l'inclusion), après 3 mois de suivi (mauvaise utilisation), après un an de suivi (indicateur d'échec au traitement) et après 2 ans de suivi (récurrence).

Les critères d'évaluation principaux étaient le nombre de boîtes de médicaments (PYLERA ou trithérapie) dispensées par patient par an, le mésusage ou l'utilisation correcte à la date d'indexation, la nouvelle prescription de trithérapie spécifique pour éradiquer *H. pylori* après 1 an de suivi et le traitement de l'infection récurrente (dispensation d'une nouvelle trithérapie plus d'un an après la dernière dispensation de PYLERA).

Pour la population d'étude recevant PYLERA, les principaux prescripteurs ont été des gastro-entérologues (39%) et des médecins généralistes (36%) ; à noter que ces chiffres diffèrent de ceux rapportés par les données de prescription (environ 80% de médecins généralistes et 20% de gastro-entérologues en pratique de ville). L'âge moyen de la population d'étude était de 52 ans ; 9 patients avaient entre 13 ans et 18 ans contrairement à la population indiquée dans le RCP, et 57% étaient des femmes. Un IPP était associé dans 92% des cas, il s'agissait principalement de l'oméprazole (63%) et de l'esoméprazole (19%). Une endoscopie a été réalisée chez environ 80% des patients (versus 67% dans la population de référence) et un test respiratoire à l'urée chez 27% (versus 17%), soit 90% des patients ayant eu au moins une endoscopie ou un test à l'urée (versus 81%).

Le mésusage lié à l'utilisation de PYLERA a concerné 11% (126 patients) de la population d'étude : 1% ayant reçu plus d'une boîte lors de la dispensation et environ 10% des patients n'ayant pas eu de test respiratoire à l'urée ou d'endoscopie, conformément aux recommandations de la HAS. Dans cette étude PYLERA était principalement prescrit en 1^e ligne de traitement (85%).

Ces données d'utilisation en vie réelle ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission. Il serait intéressant de suivre l'évolution des pratiques suite à la publication des fiches de pertinence de soins sur le diagnostic² et le traitement³ de l'infection à *H. pylori*.

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'infection à *H. pylori* et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 3 octobre 2012, la place de PYLERA dans la stratégie thérapeutique a été précisée dans les recommandations de la HAS de mai 2017 (document annexé³).

Selon ces recommandations, il est indispensable d'avoir démontré la présence de l'infection à *H. pylori* avant tout traitement d'éradication. Le traitement de l'éradication de *H. pylori* dans la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori* n'est pas urgent. Il doit être guidé dans la mesure du possible en fonction de la résistance aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine, et repose sur la culture des biopsies gastriques avec antibiogramme. En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement sera à défaut probabiliste. Le contrôle de l'éradication doit être réalisé systématiquement après chaque ligne de traitement par le test respiratoire à l'urée marquée, au minimum 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et 2 semaines après l'arrêt des IPP.

¹ IPP = oméprazole, lansoprazole, pantoprazole ou esoméprazole

² HAS. Pertinence des soins - Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Mai 2017. Disponible sur le site de la HAS (consulté le 13/03/2018)

³ HAS. Pertinence des soins - Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Mai 2017. Disponible sur le site de la HAS (consulté le 13/03/2018)

L'utilisation de PYLERA doit être restreinte en cas de documentation microbiologique chez les patients présentant une résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine et, lorsque la documentation n'est pas réalisée, une utilisation probabiliste peut être faite en 1^e intention. La Commission rappelle que la documentation doit être réalisée systématiquement car le traitement n'est pas urgent.

Il est rappelé que l'AMM de PYLERA est restreinte aux patients infectés par *H. pylori* ayant un ulcère gastrique ou duodéal actif ou en cas d'antécédent d'ulcère. PYLERA fait l'objet d'un plan de gestion des risques de l'ANSM comprenant notamment un programme national de surveillance renforcée, avec pour objectif de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth. Il est important de ne pas dépasser 10 jours de traitement. La survenue de signes neurologiques impose son arrêt immédiat.

06 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 3 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu

► L'infection à *H. pylori* est le plus souvent asymptomatique et engendre une gastrite chronique dans la majorité des cas avec des lésions inflammatoires atrophiques. Certaines complications peuvent survenir dans le cadre d'une infection chronique et mettre en jeu le pronostic vital, telles que les ulcères gastroduodénaux (10%), les cancers gastriques (1%) et les lymphomes gastriques à cellules B du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT).

► PYLERA entre dans le cadre d'un traitement à visée curative et préventive chez patients infectés par *H. pylori* ayant un ulcère gastrique ou duodéal actif ou en cas d'antécédent d'ulcère.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1^e intention sur documentation microbiologique en cas de résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine ou en traitement probabiliste uniquement lorsque la documentation microbiologique n'est pas réalisable³.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PYLERA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans l'éradication de *H. pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PYLERA reste important dans l'indication de l'AMM.

06.2 Population cible

La Commission rappelle que la population cible de PYLERA, conformément à l'indication de l'AMM, correspond aux patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori* nécessitant une éradication de *H. pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux.

En l'absence de nouvelle donnée épidémiologique sur l'incidence des ulcères ou les antécédents d'ulcères associés à *H. pylori*, la population cible n'a pas lieu d'être modifiée.

Rappel de l'estimation précédente de la population cible :

« Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur l'ulcère gastroduodéal en France. L'estimation de l'incidence annuelle de l'ulcère gastroduodéal chez l'adulte serait de 2 pour 1000⁴ ce qui équivaut à 97 800 cas. Une autre estimation mentionne 70 000 nouveaux cas d'ulcère gastroduodéal par an en France⁵.

Environ 90% des patients avec ulcère duodéal et 70% des patients avec un ulcère gastrique seraient infectés par *H. pylori*. Le traitement de l'ulcère diffère en fonction de la présence ou non d'une infection à *H. pylori*. En conséquence, la recherche d'une infection à *H. pylori* doit être réalisée systématiquement avant le traitement. En cas d'éradication de *H. pylori*, le risque de récurrence est quasiment inexistant.

En considérant que l'éradication de *H. pylori* a nettement diminué la nécessité de traiter au long cours les patients atteints d'ulcère, l'incidence de l'ulcère (estimée aux alentours de 70 000 à 100 000 cas par an) peut être considérée comme un bon indicateur pour l'estimation de la population cible. Aussi, si on considère que 70 à 90% des patients avec ulcère seraient infectés par *H. pylori*, la population cible de PYLERA (maladie ulcéreuse associée à une infection à *H. pylori*) peut être estimée entre 50 000 et 90 000 cas par an. »

06.3 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.

⁴ Popsai D, Sobhani I, Mignon M. Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée. In: Rambaud JC, ed. Traité de gastro-entérologie. Paris: Flammarion; 2005. p. 329-346.

⁵ Landi B. Maladie ulcéreuse gastro-duodénale chez le sujet âgé. Première partie généralité, signes clinique et endoscopiques. Rev Gériat 2002;27(9):735-40

PERTINENCE DES SOINS

Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte

Mai 2017

- L'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) joue un rôle majeur dans le développement des ulcères gastroduodénaux et des cancers gastriques (adénocarcinomes et lymphomes du MALT). Le traitement de l'infection a montré son efficacité pour prévenir la survenue des cancers gastriques et des récurrences d'ulcères gastriques et duodénaux ; il entraîne une rémission durable des lymphomes gastriques du MALT de bas grade. Néanmoins, la progression de la résistance bactérienne aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine (22 % des souches), implique d'adapter les pratiques diagnostiques et thérapeutiques.
- Or, les enquêtes de pratique et l'analyse des bases de données ont mis en évidence des écarts par rapport aux pratiques recommandées. Par exemple, la trithérapie associant inhibiteur de la pompe à proton, amoxicilline et clarithromycine est encore parfois prescrite en traitement probabiliste de 1^{re} ligne, la prescription en cas d'échec d'une 2^e ligne de traitement identique a pu être observée, le contrôle d'éradication n'est pas toujours systématique.
- Cette fiche est une aide pour les professionnels dans leur prise de décisions concernant le traitement des patients adultes infectés par *H. pylori*. Son objectif est d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients infectés par *H. pylori* et la prévention du cancer gastrique et de l'ulcère gastroduodénal, tout en préservant l'écologie bactérienne et en réduisant la pression de sélection.

- Il est indispensable d'avoir démontré la présence de l'infection à *H. pylori* avant tout traitement d'éradication.
- Le traitement n'est pas urgent. En cas de grossesse ou d'allaitement, le traitement doit être différé.
- Le traitement doit être guidé dans la mesure du possible en fonction de la résistance aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine. En 2017, la détermination de la sensibilité de la souche de *H. pylori* aux antibiotiques repose sur la culture des biopsies gastriques avec antibiogramme permettant d'évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques et de guider leur choix. Les tests d'amplification génique permettent de détecter les mutations responsables de la résistance à la clarithromycine, mais ne sont pas remboursés.
- En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement sera à défaut probabiliste.
- Le succès du traitement repose sur l'information et l'implication du patient (importance de l'adhésion au traitement et de la prise de celui-ci jusqu'à son terme) et l'organisation de la prise en charge coordonnée entre gastro-entérologue et médecin traitant.

Traitement guidé par l'étude de la sensibilité aux antibiotiques

Lorsque l'on dispose d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques chez un patient, le traitement recommandé est une trithérapie guidée associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et deux antibiotiques pendant 10 jours.

- En cas de sensibilité à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, amoxicilline et clarithromycine.
- En cas de résistance à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, amoxicilline et lévofloxacine si souche sensible. À défaut, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth » associant oméprazole, sel de bismuth, tétracycline et métronidazole.

En France, une spécialité, Pylera®, est une association de sous-citrate de bismuth potassique, tétracycline et métronidazole. En association à l'oméprazole, elle a l'AMM chez les patients infectés par *H. pylori* ayant un ulcère gastrique ou duodénal actif ou en cas d'antécédent d'ulcère. Pylera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques de l'ANSM comprenant notamment un programme national de surveillance renforcée, avec pour objectif de surveiller les effets indésirables neurologiques potentiellement liés au bismuth et pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth. Il est important de ne pas dépasser 10 jours de traitement. La survenue de signes neurologiques impose son arrêt immédiat.
- En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de souche sensible à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, clarithromycine et métronidazole. En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de résistance à la clarithromycine, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth ».
- En cas d'échec, recours à un avis spécialisé (Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters).

Traitement probabiliste (en l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques)

Première ligne de traitement recommandée

- **Quadrithérapie « concomitante »** de 14 jours associant un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.
La quadrithérapie « concomitante » remplace le traitement « séquentiel » en raison d'une meilleure efficacité, notamment sur les souches de *H. pylori* résistantes à la clarithromycine.

OU

- **Quadrithérapie « avec bismuth »** de 10 jours associant l'oméprazole avec un sel de bismuth, la tétracycline et le métronidazole

La quadrithérapie avec bismuth est à privilégier en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline.

Deuxième ligne de traitement recommandée

- Ne pas prescrire de nouveau la quadrithérapie utilisée en 1^{re} ligne et vérifier l'observance.
- Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie « concomitante » en 1^{re} ligne, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth ».
- Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie « avec bismuth » en 1^{re} ligne, prescription d'une quadrithérapie « concomitante ».
- Après échec d'un traitement par quadrithérapie « avec bismuth » chez un patient allergique à l'amoxicilline, prescription d'un traitement orienté par l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques.

En cas d'échec d'éradication après 2 lignes de traitement

- Réalisation d'une gastroscopie avec biopsies pour étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques par culture avec antibiogramme.
- Prescription d'un traitement orienté suivant un avis spécialisé (Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters).

Posologie des médicaments chez l'adulte avec fonction rénale normale dans les études analysées

- **Amoxicilline** : 1 g matin et soir.
- **Clarithromycine** : 500 mg matin et soir.
- **Lévofloxacine** : 500 mg/jour en 1 prise.
- **Métronidazole** : 500 mg matin et soir.
- **Pylera®** : 3 gélules 4 fois/jour (après les repas du matin, du midi, du soir et au coucher, avec un grand verre d'eau) associé à oméprazole 20 mg matin et soir en insistant sur l'importance de l'observance de cette prise 4 fois/jour.
- **IPP** : une dose matin et soir (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabéprazole 20 mg) pendant le repas.

Précautions

Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer au moment de la prescription du produit du respect notamment, des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses.

Se référer à l'information disponible sur la base de données publique des médicaments, accessible par Internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Contrôle d'éradication systématique au moins 4 semaines après la fin du traitement

Le contrôle de l'éradication doit être réalisé systématiquement après chaque ligne de traitement.

- Le test respiratoire à l'urée marquée est une méthode performante pour contrôler l'efficacité de l'éradication à condition d'être réalisé au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP.
- La recherche d'antigène fécal est une alternative au test respiratoire mais ce test n'est pas remboursé.

Information et implication du patient

Le patient doit être informé par le professionnel de santé concernant :

- l'infection à *H. pylori* et les risques associés à cette infection (ulcère gastrique, cancer gastrique) ;
- l'intérêt et les risques de la gastroscopie (si elle est indiquée) ;
- l'efficacité du traitement proposé ;
- les inconvénients et principaux effets indésirables du traitement proposé. Ceux-ci sont fréquents mais imposent rarement un arrêt du traitement : principalement troubles digestifs (dont nausées, diarrhées, vomissements, altération du goût, dyspepsie), céphalées, vertiges.
D'autres effets indésirables plus graves mais rares ont été décrits en lien avec l'un ou l'autre des composants des traitements (se référer au résumé des caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments, accessible par Internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ;
- les modalités du traitement proposé (molécule, posologie, nombre de prises journalières, délai par rapport aux repas, etc.) et les précautions à prendre (attention à l'effet antabuse en cas d'absorption d'alcool lors de la prise de métronidazole ou de Pylera®, prévention de la photosensibilisation lors de la prise de lévofloxacine ou Pylera®) ;
- la nécessité de bien prendre le traitement jusqu'à son terme pour une efficacité optimale et de prévenir son médecin en cas d'effets indésirables ;
- l'importance du contrôle d'éradication compte tenu des taux de résistance observés en France ;
- les conditions et les modalités de réalisation du contrôle d'éradication par test respiratoire à l'urée marquée :
 - réalisation au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP,
 - achat du test respiratoire à l'urée marquée en pharmacie,
 - réalisation du test à jeun au laboratoire d'analyses médicales,
- l'importance d'une recherche de l'infection à *H. pylori* chez ses proches (parents, frères/sœurs, enfants), en présence de lésions précancéreuses ou cancéreuses au niveau de l'estomac.

Il est souhaitable que les médecins s'assurent de la bonne compréhension par le patient des informations délivrées.

Il est également souhaitable que les médecins favorisent la participation de leurs patients à la prise de décision concernant les modalités du diagnostic, du traitement et de son suivi, en prenant en compte leurs valeurs et préférences.

La méthode d'élaboration de cette fiche ainsi que l'analyse et les références bibliographiques sont disponibles dans le rapport d'élaboration (consultable sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Sont également disponibles sur le site de la HAS :

- une fiche pertinence sur le « Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte » ;
- plusieurs exemples de courriers entre médecin généraliste et gastro-entérologue pour favoriser la coordination de la prise en charge ;
- un rapport d'analyse des bases de données privées et médico-administratives.

En savoir plus

- Centre national de référence des Campylobacters et Hélicobacters
www.cnrch.u-bordeaux2.fr/contact – Tél: +33 (0)5 56 79 59 77
- Site Internet du Groupe d'études français des *Helicobacter*
www.helicobacter.fr



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

03 octobre 2012

***Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 18 juillet 2012
a fait l'objet d'une audition le 3 octobre 2012***

**PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule
flacon PEHD avec fermeture de sécurité enfant de 120 gélules (CIP : 218 042-0)**

Laboratoire APTALIS PHARMA SAS

sous-citrate de bismuth potassique
métronidazole
chlorhydrate de tétracycline

Code ATC : A02BD08 (Associations pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*)

Liste I

Date de l'AMM (procédure décentralisée, Allemagne pays rapporteur, France un des pays destinataires) : 16 janvier 2012

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. Principe actif

Association de trois principes actifs :

- Sous-citrate de bismuth potassique 140 mg
- Métronidazole 125 mg
- Chlorhydrate de tétracycline 125 mg

1.2. Indication

« En association à l'oméprazole, PYLERA est indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*. »

1.3. Posologie

« 3 gélules de PYLERA sont à prendre à chaque prise, et 4 prises quotidiennes sont nécessaires : une prise de 3 gélules après le petit-déjeuner, une prise de 3 gélules après le déjeuner, une prise de 3 gélules après le dîner et une prise de 3 gélules au coucher (de préférence avec une collation), soit un total de 12 gélules par jour sur une période de 10 jours.

Le traitement s'accompagne de la prise d'une gélule ou d'un comprimé d'oméprazole 20 mg 2 fois par jour, simultanément à la prise de PYLERA, au petit-déjeuner et au dîner, au cours des 10 jours de traitement.

Tableau 1 : Schéma posologique quotidien de PYLERA

Heure de la prise	Nombre de gélules de PYLERA par prise	Nombre de gélules/comprimés d'oméprazole par prise
Après le petit-déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (de préférence avec une collation)	3	0

[...]

Patients insuffisants hépatiques ou rénaux

PYLERA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. La sécurité d'emploi et l'efficacité de PYLERA chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux n'ont pas été établies.

Sujets âgés

L'expérience chez le sujet âgé est limitée. En général, il convient d'être prudent lors de la prescription de PYLERA chez les patients âgés compte tenu de la fréquence accrue de l'altération des fonctions hépatique, cardiaque et rénale chez ces patients, de la présence de pathologies concomitantes ou de la prise concomitante d'autres médicaments.

Population pédiatrique

PYLERA est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans et est déconseillé chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans.

Mode d'administration : Voie orale. [...]

1.4. Contre-indications

« PYLERA est contre-indiqué chez : les femmes enceintes ou allaitant, les enfants (jusqu'à 12 ans), les patients insuffisants hépatiques ou rénaux, les patients ayant une hypersensibilité au sous-citrate de bismuth potassique, au métronidazole ou aux autres dérivés nitro-imidazolés, aux tétracyclines, ou à l'un des excipients ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

A	Voies digestives et métaboliques
A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité
A02B	Médicaments pour l'ulcère gastro-duodénal et le reflux gastro-oesophagien
A02BD	Associations pour l'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>
A02BD08	sous-citrate de bismuth potassique, tétracycline et métronidazole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Il n'existe pas de médicament strictement comparable à PYLERA.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Les associations libres suivantes font partie de la même classe pharmaco-thérapeutique (A02BD : Associations pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*) :

- oméprazole, amoxicilline et métronidazole,
- lansoprazole, tétracycline¹ et métronidazole,
- lansoprazole, amoxicilline et métronidazole,
- pantoprazole, amoxicilline et clarithromycine,
- oméprazole, amoxicilline et clarithromycine,
- ésoméprazole, amoxicilline et clarithromycine,
- lansoprazole, amoxicilline et clarithromycine.

¹ La tétracycline n'est plus commercialisée en France
Avis2

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte :

- Trois études de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de PYLERA associé à l'oméprazole :
 - deux études de non-infériorité versus l'association amoxicilline et clarithromycine
 - étude HPST99-CUS01, réalisée aux USA entre 1999-2000².
 - étude PYLHp07-01, réalisée en Europe entre 2008-2009³.
 - une étude non comparative (étude HPST99-INT01), conduite en Europe et en Amérique du Nord en 2000⁴.
- Une étude comparative de suivi cohorte, évaluant le risque de neurotoxicité du bismuth contenu dans PYLERA, le risque de développement de *C. difficile*, ainsi que le profil général de tolérance.
- Rapport Public d'Evaluation (RAPPE) de l'AFSSAPS.

3.1. Contexte et besoin médical (extrait du RAPPE)⁵

« Actuellement la prise en charge thérapeutique de l'éradication de HP en France repose sur une association de deux antibiotiques et d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), à raison d'une prise le matin et d'une prise le soir de chaque spécialité. Le traitement de première intention recommandé est : clarithromycine + amoxicilline + inhibiteur de la pompe à protons (IPP), traitement qui aujourd'hui ne donne environ que 70% de succès (échec lié à la résistance de HP à la clarithromycine, le pourcentage de résistance étant en évolution aux alentours de 20%).

Aussi, PYLERA répond à un besoin médical compte tenu de l'évolution des résistances aux antibiotiques et de la mauvaise observance aux traitements actuellement disponibles des infections à HP identifiée comme source d'échecs. A ce titre PYLERA fait déjà l'objet d'Autorisations Temporaires d'Utilisation en France. En outre PYLERA est en accord avec les recommandations européennes puisque la conférence de Maastricht III sur la prise en charge des infections à *H. pylori* (2006) mentionne l'intérêt d'une quadrithérapie incluant le bismuth comme option thérapeutique.

L'association des substances actives contenues dans PYLERA est justifiée par un rationnel microbiologique : peu de description de *H. pylori*-résistant à la tétracycline (*cet antibiotique a déjà été individualisé comme candidat potentiel dans la stratégie de prise en charge de H. pylori*), métronidazole fréquemment inducteur de résistance de *H. pylori* mais de conséquence moindre comparativement à une résistance à la clarithromycine (*antibiotique utilisé en première intention*), action propre du bismuth sur *H. pylori*.

En France, le bismuth avait fait l'objet de retrait du marché en 1975 en raison de sa toxicité neurologique notamment du risque d'encéphalopathie. Le bismuth était utilisé pour traiter des troubles digestifs comme la colopathie fonctionnelle à des posologies et à des durées importantes. Cependant, contrairement à ces sels de bismuth, PYLERA contient une faible quantité de bismuth (PYLERA 1680 mg/jour *versus* 5 à 20 g/jour), est constitué d'un sel différent de ceux incriminés dans les encéphalopathies (PYLERA sous-citrate de bismuth potassique *versus* sels insolubles), est prescrit sur une plus courte durée de traitement (PYLERA 10 jours *versus* 1 mois à 30 ans), bénéficie d'expériences rassurantes sur le profil

² Laine L, Hunt R, El-Zimaity H et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-7.

³ Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-913.

⁴ O'Morain C, Borody T, Farley A et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscaltrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415-20.

⁵ Rapport Public d'Evaluation, PYLERA 140mg/125mg/125mg, gélule, AFSSAPS.

de risques du bismuth (données de sécurité d'emploi aux Etats-Unis où PYLERA est commercialisé depuis mai 2007, utilisation du bismuth colloïdal comparable au sous-citrate de bismuth potassique commercialisé dans certains pays européens). »

3.2. Efficacité

Les données d'efficacité sont issues des études de non infériorité et de l'étude non comparative.

3.2.1. Etudes HPST 99-CUS01 et PYLHp01-01

- Méthodologie

Les principales caractéristiques des deux études de non infériorité (HPST99-CUS01 et PYLHp07-01), de méthodologie similaire, sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des études HPST99-CUS01 et PYLHp07-01

	HPST99-CUS01	PYLHp07-01
Objectif	<p>Etude de non infériorité (seuil delta = 10%), randomisée, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer le pourcentage d'éradication de <i>H. pylori</i> (HP) après 10 jours de traitement par PYLERA versus amoxicilline + clarithromycine (AC) pendant 10 jours. Les deux traitements étaient associés à l'oméprazole.</p> <p>La réalisation en ouvert des études a été justifiée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la différence de nombre de médicaments par prise (2 médicaments pour la quadrithérapie versus 3 comprimés pour la trithérapie), - la présence d'effets indésirables attendus spécifiques à PYLERA – noircissement de la langue et gout métallique – qui le rendent facilement reconnaissable. <p>L'évaluation des résultats a été menée en aveugle par un laboratoire central indépendant.</p>	<p>Etude de non infériorité, (seuil delta = 10%), randomisée, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer le pourcentage d'éradication de HP par PYLERA pendant 10 jours versus AC pendant 7 jours. Les deux traitements étaient associés à l'oméprazole.</p>
Critères d'inclusion	<p>Homme ou femme de 18 à 75 ans</p> <p>Positif(ve) à HP à la fois sur test respiratoire à l'urée (urea breath test - UBT) et histologie ou UBT et culture</p> <p>Présence ou antécédent d'un ulcère (dans les 5 ans) duodénal d'au moins 3 mm documenté par endoscopie ou radiologie</p>	<p>Homme ou femme (non enceinte et non allaitante et ayant une contraception si en âge de procréer), âgé(e) de plus 18 ans</p> <p>Positif(ve) à HP à la fois sur UBT et test rapide à l'uréase (rapid urease test - RUT) et au moins une sur 2 des biopsies positives et une culture positive incluant la PCR</p> <p>Présence de symptômes gastro-intestinaux</p>
Traitements	<p>Groupe PYLERA : 3 gélules de PYLERA, 4 fois par jour pendant 10 jours</p> <p>Groupe AC : amoxicilline 500 mg, 2 gélules 2 fois par jour et clarithromycine 500 mg, 1 comprimé 2 fois par jour, pendant 10 jours.</p> <p>Tous les patients recevaient aussi 20 mg d'oméprazole 2 fois par jour.</p>	<p>Groupe AC : amoxicilline 500 mg, 2 gélules 2 fois par jour et clarithromycine 500 mg, 1 comprimé 2 fois par jour, pendant 7 jours.</p>
Critère principal de jugement	<p>Pourcentage d'éradication de HP basé sur la négativité de l'UBT aux semaines 6 et 10</p> <p>La non infériorité de PYLERA par rapport à AC était établie si la borne inférieure de l'IC à 95% de la différence entre les pourcentages d'éradication était supérieure à - 10% (analyse <i>per protocole</i>).</p>	<p>En cas de démonstration de la non-infériorité, une analyse de supériorité était prévue. La supériorité était établie si la borne inférieure de l'IC de la différence était supérieure à 0 (analyse en intention de traiter).</p>
Critères secondaires	<p>Pourcentage d'éradication de <i>H. pylori</i> selon la résistance au métronidazole et à la clarithromycine</p> <p>Pourcentage d'éradication de <i>H. pylori</i> selon présence d'un antécédent d'ulcère ou d'un ulcère actif</p> <p>Résistance induite par les traitements.</p> <p>Tolérance</p>	

- Résultats

Etude HPST99-CUS01

Population de l'étude

Parmi les 299 patients randomisés, 147 l'ont été dans le groupe PYLERA et 152 dans le groupe AC.

L'âge moyen était de 46,6 ans versus 47,2 ans. Dans le groupe PYLERA, 62,6% (92/147) avaient un antécédent d'ulcère duodénal ou un ulcère duodénal actif et 13,6% (20/147) un antécédent d'ulcère gastrique ou un ulcère gastrique actif. Dans le groupe AC, cette répartition était de 55,3% (84/152) et 13,2% (20/152).

Dans la population en intention de traiter modifiée (mITT)⁶, 12,2% (14/114) des patients du groupe AC étaient résistants à la clarithromycine et 40,8% (51/125) des patients du groupe PYLERA étaient résistants au métronidazole.

Résultats

Dans la population *per protocole*⁷ (PP), le pourcentage d'éradication de *HP* a été de 92,5% (111/120) dans le groupe PYLERA versus 87,1% (108/124) dans le groupe AC, soit une différence de 5,4% ; IC 95% [- 2,1% ; 13,0%]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes étant de -2,1%, permet de conclure à la non infériorité du traitement PYLERA par rapport au traitement par AC. Ces résultats sont confirmés dans la population mITT, avec des pourcentages d'éradication de *HP* de 87,7% (121/138) pour le groupe PYLERA et de 83,2% (114/137) pour le groupe AC, différence 4,5% ; IC 95% [- 3,9% ; 12,8%].

Sur les critères secondaires, il n'y a pas eu de différence significative entre les pourcentages d'éradication de *H. pylori* dans le groupe PYLERA selon la présence ou non d'une résistance au métronidazole. Une différence significative a été observée au sein du groupe AC en fonction de la résistance à la clarithromycine, avec un pourcentage d'éradication de 93/101 (92,1%) chez les patients avec *HP* sensible à la clarithromycine contre 3/14 en cas de résistance à la clarithromycine (tableau 3).

⁶ Population mITT (modified intention to treat) : patients sélectionnés et randomisés dans l'essai, ayant une histoire documentée d'ulcère, positifs pour *HP* et sans critère d'exclusion significatif.

⁷ Population PP : patients positifs pour *HP* à l'inclusion ayant une histoire documentée d'ulcère, sans critère d'exclusion significatif, sans déviation majeure au protocole et si les 2 tests de contrôle à l'UBT étaient disponibles.

Tableau 3 : Etude HPST99-CUS01 : Pourcentage d'éradication de *H. pylori* lors de l'étude

Population	mITT		PP	
	PYLERA	AC	PYLERA	AC
Traitements*	N= 138	N=137	N=120	N=124
Durée du traitement	10 jours	10 jours	10 jours	10 jours
Pourcentage d'éradication, n (%)	121 (87,7%)	114 (83,2%)	111 (92,5%)	108 (87,1%)
différence [IC 95%]	4,5% [- 3,9% ; 12,8%]		5,4% [- 2,1% ; 13,0%]	
p	0,293		0,164	
Pourcentage d'éradication selon la sensibilité à l'inclusion				
métronidazole - Résistant	41/51 (80,4%)	ND	38/44 (86,4%)	ND
métronidazole - Sensible	68/74 (91,9%)	ND	61/64 (95,3%)	ND
clarithromycine - Résistant	ND	3/14	ND	3/13
clarithromycine - Sensible	ND	93/101 (92,1%)	ND	88/93 (94,6%)
Pourcentage d'éradication selon l'ancienneté de l'antécédent d'ulcère ou selon la présence d'ulcère à l'inclusion				
Ulcère actif	15/15	12/13	14/14	11/12
Ulcère duodéal de moins de 2 ans	97/114 (85,1%)	96/116 (82,8%)	88/97(90,7%)	91/104(87,5%)
Ulcère duodéal de 2 à 5 ans	12/12	6/8	9/9	6/8

ND = Non déterminé

AC= amoxicilline + clarithromycine

* les deux traitements (PYLERA versus AC) étaient associés à l'oméprazole

Etude PYLHp07-01

Population de l'étude

Parmi 440 patients randomisés, 218 l'ont été dans le groupe PYLERA et 222 dans le groupe AC. Les arrêts prématurés de traitement ont été de 11,5% (25/218) dans le groupe PYLERA et 37,4% (83/222) dans le groupe AC, le principal motif ayant été la positivité du test UBT à la semaine 6.

Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge moyen était de 48,5 ans dans le groupe PYLERA et de 47,9 ans dans le groupe AC. La majorité des patients inclus avait des dyspepsies non ulcéreuses (85-90%).

Dans la population en intention de traiter⁸ (ITT), 13,1% (29/222) des patients du groupe AC étaient résistants à la clarithromycine et 22,2% (48/216) des patients du groupe PYLERA étaient résistants au métronidazole.

Résultats

Dans la population *per protocole*⁹, le pourcentage d'éradication d'*HP* a été de 93,3% (166/178) dans le groupe PYLERA versus 69,6% (112/161) dans le groupe AC, soit une différence de 23,7% [15,5 ; 32,3%]. La borne inférieure de l'IC à 95% de la différence PYLERA - AC étant supérieure à - 10%, permet de conclure à la non infériorité de PYLERA par rapport au traitement par AC.

Les analyses sur la population ITT ont donné des résultats similaires, avec un pourcentage d'éradication de 92,6% (174/188) dans le groupe PYLERA versus 67,6% dans le groupe AC, différence 16,7% [16,7-33,3%]. La borne inférieure de l'IC à 95% a été > 0, en faveur de la supériorité de PYLERA par rapport à l'AC (tableau 4).

⁸ Population ITT : patients sélectionnés et randomisés dans l'essai.

⁹ Population *per protocole* : patients issus de la population ITT, ne présentant pas de déviation au protocole majeure, pas d'arrêt de traitement, pas de prise de traitement interdit, observance entre 80 et 120%.

Tableau 4 : Etude PYLHp07 - critère principal : pourcentage d'éradication d'HP (tests négatifs aux semaines 6 et 10 (population PP))

Traitements*	PYLERA	AC	Différence IC 95%	p supériorité
population PP	166/178 (93,3%)	112/161 (69,6%)	23,7% [15,1 - 32,3%]	< 0.001
population ITT (cas observés)	174/188 (92,6%)	123/182 (67,6%)	25,0% [16,7 - 33,3%]	< 0.001
population ITT (données manquantes = échec)	174/218 (79,8%)	123/222 (55,4%)	24,4% [15,5 - 33,3%]	< 0.001

AC= amoxicilline + clarithromycine

* les deux traitements (PYLERA versus AC) étaient associés à l'oméprazole

Les résultats sur les critères secondaires sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Etude PYLHp07 - Pourcentage d'éradication d'HP (tests négatifs à semaine 6 et 10) en fonction de la résistance aux antibiotiques ou d'un antécédent d'ulcère ou de la présence d'un ulcère actif, à l'inclusion

Traitements	PYLERA	AC
Sensibilité à l'inclusion		
métronidazole - Résistant	38/42 (90,5%)	28/41 (68,3%)
métronidazole - Sensible	98/103 (95,1%)	64/90 (71,1%)
clarithromycine - Résistant	30/33 (90,9%)	2/25
clarithromycine - Sensible	106/112 (94,6%)	90/106 (84,9%)
Sensibles au métronidazole et à la clarithromycine	125/133 (94,0%)	90/121 (74,4%)
Antécédent d'ulcère ou ulcère actif à l'inclusion		
Pas d'antécédent d'ulcère ou pas d'ulcère actif	147/158 (93,0%)	95/141 (67,4%)
Avec antécédent d'ulcère ou ulcère actif	18/19	15/18

AC = amoxicilline + clarithromycine

* les deux traitements (PYLERA versus AC) étaient associés à l'oméprazole

3.2.2. Etude HPST99-INT01

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, chez des patients ayant une infection par *HP*, le pourcentage d'éradication de *HP* après un traitement de 10 jours par PYLERA 3 gélules x 4 /jour, associé à 20 mg d'oméprazole x 2/ jour.

Parmi les 187 patients inclus, 177 ont reçu le traitement et 18 (10,2%) l'ont arrêté prématurément.

Sur la population ITT¹⁰, le pourcentage d'éradication de *HP* a été de 92,9% (158/170).

Il n'y a pas eu de différence du pourcentage d'éradication selon la présence ou non d'une résistance au métronidazole à l'inclusion (93% versus 95,3%, population mITT). De même, le pourcentage d'éradication a été similaire (>90%, population ITT), selon la présence d'un ulcère gastrique ou duodénal ou d'une dyspepsie non ulcéreuse à l'inclusion.

3.3. Tolérance

Les données de tolérance sont issues :

- des études cliniques de phase III et d'une analyse groupée de ces études,
- de l'ATU nominative française,
- de l'expérience post-commercialisation aux USA,
- d'une étude pharmaco-épidémiologique.

3.3.1. Données de tolérance des études cliniques de phase III

- Etude HPST99-CUS01

Parmi les 147 patients randomisés dans le groupe PYLERA + oméprazole 86 (58,5%) ont eu au moins un événement indésirable, dont la majorité a été considérée comme liée au

¹⁰ Population ITT : patients ayant reçu au moins une dose de traitement, satisfaisant aux critères d'inclusion/exclusion et positifs à HP par le test UBT et par au moins un test parmi le test de culture ou le test histologique.

traitement, versus 90/152 (59,2%) dans le groupe oméprazole + amoxicilline + clarithromycine (OAC).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec PYLERA + oméprazole (> 8% et d'incidence supérieure par rapport au groupe OAC) ont été :

- gastro-intestinaux : selles anormales 15,6% (23/147) versus 4,6% (7/152),
- neurologiques : céphalées 8,2% (12/147) versus 7,2% (11/152).

Les événements indésirables graves ont été rapportés chez 2 patients du groupe PYLERA+oméprazole mais n'ont pas été jugés comme étant liés au traitement à l'étude :

- insuffisance respiratoire secondaire à une pneumonie entraînant le décès du patient;
- saignement gastro-intestinal lié à l'ulcère duodéal entraînant l'hospitalisation du patient.

- Etude PYLHp07

Parmi les 216 patients randomisés dans le groupe PYLERA + oméprazole, 101 (46,8%) ont eu au moins un événement indésirable, dont un peu plus de la moitié considérée comme liée au traitement, versus 112/ 222 (50,5%) patients randomisés dans le groupe OAC.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec PYLERA + oméprazole (> 8% et d'incidence supérieure par rapport au groupe OAC) ont été :

- gastro-intestinaux : douleur abdominale supérieure 8,3% (18/216) versus 7,2% (16/222);
- neurologiques : céphalées 8,3% (18/216) versus 3,2% (7/222).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 8 patients (4 patients dans chaque groupe), incluant un décès dans le groupe OAC (un cas de suicide environ 2 mois et demi après l'arrêt du traitement de 10 jours). Un événement indésirable grave a été considéré comme possiblement lié au traitement dans le groupe PYLERA + oméprazole (eczéma et urticaire avec desquamation cutanée 10 jours après l'arrêt du traitement).

Trois patients du groupe PYLERA + oméprazole ont eu au moins un événement indésirable entraînant l'arrêt prématuré du traitement, versus 4 patients dans le groupe OAC, principalement d'ordre gastro-intestinal.

Concentrations plasmatiques de bismuth : à la suite du traitement par PYLERA + oméprazole, les concentrations plasmatiques de bismuth ont augmenté chez 21,5% des patients avec des valeurs comprises entre 4 µg/l (limite du seuil de détection) et 20 µg/l. Ces valeurs sont restées inférieures au seuil toxique de 50 µg/l et sont revenues à la normale (en dessous du seuil de détection) chez la majorité des patients à la semaine 10.

- Etude HPST99-INT01

Parmi les 177 patients inclus, 129 (72,9%) ont eu au moins un événement indésirable non grave, dont la majorité était considérée comme liée au traitement.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) ont été :

- gastro-intestinaux : selles anormales 35,6% (63/177); diarrhée 21,5% (28/177); nausée 19,2% (34/177) ; douleur abdominale 14,7% (26/177) et dyspepsie 10,2% (18/177)
- neurologiques : dysgueusie 22% (39/177) et céphalées 16,4% (29/177).

Il a été observé chez un patient 4 événements indésirables graves (anxiété, hyperventilation, nausée et douleur abdominale) qui se sont résolus sans séquelle.

Six patients ont arrêté le traitement à cause d'un événement indésirable, principalement d'ordre neurologique (céphalée, vertige) et gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhée, selles anormales, stomatite). Il y a eu chez un patient une éruption cutanée généralisée.

- Analyse groupée des données de tolérance des 3 études

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 237 patients (43,9%) du groupe PYLERA + oméprazole et chez 127 patients (34,0%) du groupe OAC.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement par l'investigateur chez plus de 1% des patients sont présentés dans le tableau 6.

Cette analyse fait apparaître une élévation des transaminases (ALAT et ASAT) en fin de traitement dans le groupe PYLERA + oméprazole de 14,1 UI/l et 8,3 UI/l versus 3 UI/l et 2,2UI/l dans le groupe OAC. Une plus grande proportion de patients du groupe PYLERA + oméprazole avait une augmentation des ASAT et ALAT (23,9% et 16,6%) que dans le groupe OAC (7,1% et 3,9%).

Tableau 6 : Evénements indésirables considérés comme liés au traitement, fréquence >1/100

Evénement indésirable	PYLERA + oméprazole N=540 n (%)	OAC* N=374 n (%)
Selles anormales/ décolorées (incluant selles noires)	93 (17,2)	7 (1,9)
Nausées	57 (10,6)	15 (4,0)
Vomissements	14 (2,6)	2 (0,5)
Diarrhée	56 (10,4)	41 (11,0)
Douleur abdominale/ Douleur abdominale haute	42 (7,8)	11 (3,2)
Dyspepsie	11 (2,0)	16 (4,3)
Dysgueusie (incluant goût métallique)	55 (10,2)	39 (10,4)
Bouche sèche	10 (1,9)	2 (0,5)
Flatulence	8 (1,5)	7 (1,9)
Constipation	7 (1,3)	6 (1,6)
Anorexie/appétit diminué	6 (1,1)	1 (0,3)
Chromaturie	11 (2,0)	0
Maux de tête	39 (7,2)	9 (2,4)
Vertiges	26 (4,8)	5 (1,3)
Somnolence	16 (3,0)	0
Asthénie	23 (4,3)	4 (1,1)
Infection vaginale	7 (1,3)	3 (0,8)
Eruption (incluant éruption maculo-papuleuse, rash prurigineux)	12 (2,2)	4 (1,1)
Prurit	3 (0,6)	4 (1,1)
Alanine aminotransférase augmentée	8 (1,5)	0

* oméprazole + amoxicilline + clarithromycine

3.3.2. Rapports périodiques d'ATU

La première Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative pour le médicament PYLERA a été octroyée par l'Afssaps le 22 Mars 2010 (ATU numéro 399661).

Dans ce cadre, les patients ont été traités avec PYLERA pendant 10 jours en traitement de rattrapage pour l'éradication de *HP*, en cas d'échecs d'éradication répétés chez des patients multirésistants ou ayant une allergie avérée à l'amoxicilline ou à la clarithromycine.

A la date du 31 mars 2012, 280 boîtes de 120 gélules ont été délivrées aux hôpitaux dans le cadre de ces ATU nominatives.

Une synthèse des données de pharmacovigilance en France recueillies dans le cadre de l'ATU couvrant la période du 22 mars 2010 au 27 décembre 2010 a été soumise à l'Afssaps, le 28 Février 2011.

Parmi les 54 patients traités par PYLERA + oméprazole, 15 (33%) ont eu au moins un événement indésirable. Ces 15 patients ont eu 45 événements indésirables non graves.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales hautes, nausées et vomissements), des affections du système nerveux (céphalées et dysgueusies) ainsi que des vertiges et une asthénie.

3.3.3. Données post-commercialisation disponibles aux Etats-Unis

PYLERA est commercialisé aux USA depuis le 7 mai 2007. Depuis cette date, il n'y a pas eu de mesures réglementaires portant sur la sécurité.

Depuis la commercialisation de PYLERA jusqu'au 30 septembre 2010, sur une estimation de plus de 120 000 patients traités, 67 rapports d'effets indésirables représentant 176 effets indésirables (8 graves et 168 non graves) ont été enregistrés.

Huit effets indésirables graves ont été rapportés chez 5 patients :

- un cas de vomissement résolu après l'arrêt de PYLERA,
- un cas de muqueuse orale présentant des boursouffures résolu à l'arrêt de PYLERA,
- une douleur oropharyngée d'évolution inconnue,
- un cas de douleur abdominale sévère, avec vertiges et nausées, trois jours après le début du traitement avec PYLERA et ayant entraîné l'hospitalisation. Le patient a récupéré avec un traitement symptomatique,
- un cas de paresthésies et neuropathie périphérique (non graves) suite à la première prise de PYLERA. Dix jours après l'arrêt de PYLERA, la patiente a été hospitalisée pour une granulomatose de Wegener et traitée par corticoïdes et cytotoxiques. Une leucopénie est ensuite apparue, probablement provoquée par les agents cytotoxiques avec récupération. La maladie a été stabilisée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux observés au cours des essais cliniques.

3.3.4. Etude comparative de suivi cohorte

Il s'agit d'une analyse historique d'une cohorte, à partir d'une base de données d'un organisme de remboursement aux Etats-Unis, collectées dans le cadre d'une étude post marketing de tolérance et de sécurité chez des patients traités soit par PYLERA soit par PREVPAC (combinaison contenant lansoprazole 30 mg, amoxicilline 500 mg et clarithromycine 500 mg) dans l'éradication de *HP*.

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer le risque de neurotoxicité¹¹ du bismuth compris dans PYLERA et le risque de développement de *C. difficile* comparativement à l'incidence de cette infection chez les patients traités par PREVPAC, ainsi que le profil général de tolérance des deux traitements.

Trois cohortes de patients ont été créées :

- 1) Cohorte des patients avec une prescription de PREVPAC,
- 2) Cohorte des patients avec une prescription de PYLERA,
- 3) Cohorte « à risque potentiel » : patients avec une prescription de PYLERA et ayant une insuffisance rénale ou hépatique, des troubles neurologiques ou les femmes enceintes ou allaitantes (correspondant aux contre-indications ou précautions d'emploi de PYLERA).

La durée de l'étude allait de 1998 à 2008 pour PREVPAC et de 2007 à 2008 pour PYLERA. Un total de 2 538 patients ayant reçu PYLERA dont 250 « à risque potentiel » et 54 732 ayant reçu PREVPAC étaient inclus dans l'étude.

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'âge ou de sexe, ni en termes de pathologies traitées entre les cohortes.

Trois périodes d'évaluation ont été définies :

(Date index = date de prescription)

- 90 jours avant la prescription, période pré-date index,
- 40 jours après la prescription,

¹¹Les indicateurs de neurotoxicité du bismuth choisis étaient des diagnostics de neuropathie centrale ou d'encéphalopathie, de neuropathie périphérique et de troubles épileptiques selon la classification ICD-9-CM (International classification of diseases, ninth revision, clinical modification)

- 90 jours après la prescription (période post-date index).

La période de recherche des infections à *Clostridium difficile* était la période post-date index.

Cette étude n'a pas mis en évidence de signal majeur de sécurité d'emploi, notamment en termes d'augmentation du risque de neurotoxicité et d'infection à *C. difficile*.

Les résultats de cette étude sont néanmoins à interpréter avec précautions du fait de la grande différence entre les cohortes : 2538 patients pour PYLERA et une durée d'étude de 2 ans versus 54732 pour PREVPAC avec une durée d'étude de 11 ans.

3.3.5. Description de la tolérance selon le RCP

a. Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables observés avec la prise concomitante de PYLERA et d'oméprazole au cours des études cliniques contrôlées, étaient cohérents avec les profils de sécurité d'emploi connus du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline lorsqu'ils sont administrés séparément. Le profil de sécurité d'emploi de PYLERA observé en post-commercialisation est cohérent avec celui établi au cours des études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (très fréquents) avec PYLERA ont été, par ordre décroissant de fréquence : selles anormales, diarrhée, nausées et dysgueusie (avec goût métallique).

b. Résumé des effets indésirables

Les effets indésirables proviennent de données issues de trois études cliniques de phase III (540 patients exposés au PYLERA) et données post-commercialisation (incluant notifications spontanées, rapports réglementaires et données de la littérature).

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 7 : Effets indésirables

Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
	Infection vaginale	Candidose, candidose buccale, candidose vaginale
		Hypersensibilité médicamenteuse
	Anorexie, diminution de l'appétit	Anxiété, dépression, insomnie
Dysgueusie (incluant goût métallique*)	Céphalées, sensations vertigineuses, somnolence	Hypoesthésie, paresthésie, amnésie, tremblements
		Vision trouble
		Vertige
Diarrhées, nausées, selles anormales (incluant selles noires*)	Vomissements, douleurs abdominales (incluant douleurs abdominales hautes), dyspepsie, constipation, sécheresse buccale, flatulences	Œdème de la langue, ulcération buccale, stomatite, distension abdominale, éructations, décoloration de la langue
	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase	
	Eruption cutanée (incluant éruption maculopapuleuse, rash prurigineux)	Urticaire, prurit
	Chromaturie	
	Etats asthéniques**	Douleur thoracique, gêne thoracique

* Terme du plus bas niveau (LLT); ** Terme du plus haut niveau (HLT)
MedDRA Version 11.0

c. Description de quelques effets indésirables

Des selles noires et une décoloration de la langue peuvent survenir avec les composants bismuthés, en raison d'une transformation en sulfure de bismuth dans l'appareil digestif; la stomatite a été attribuée aux sels de bismuth, mais a également été rapportée avec l'utilisation du métronidazole.

Comme les autres antimicrobiens, la tétracycline peut conduire au développement de surinfections. Les candidoses (buccales et vaginales) sont probablement dues à la tétracycline.

La somnolence, la dysgueusie, les céphalées et la chromaturie (coloration sombre des urines) sont probablement dues au métronidazole.

Des élévations réversibles et transitoires des transaminases ont été observées au cours des études cliniques de PYLERA.

3.3.6. Plan de gestion du risque en France

La commercialisation de PYLERA est conditionnée par un plan de gestion de risque (PGR) afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Les risques identifiés et les mesures prévues par ce PGR sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Risques identifiés et mesures du PGR

Risques en termes de sécurité	Actions planifiées
Risques importants identifiés	
Candidoses et autres surinfections	Pharmacovigilance de routine
Neuropathies périphériques	Pharmacovigilance de routine
Risques importants potentiels	
Encéphalopathies	Programme de monitoring intensif Etude d'utilisation de PYLERA Etude de sécurité et de pharmacocinétique dans la vraie vie (SAPHARY)
Manque d'efficacité	Questionnaire ciblé Etude d'utilisation de PYLERA Etude de sécurité et de pharmacocinétique dans la vraie vie (SAPHARY) Enquête sur la résistance de <i>H. pylori</i>
Utilisation chez des populations particulières (ayant des facteurs de risques de neuropathies périphériques et d'encéphalopathies)	Instructions spécifiques pour la collecte d'informations pertinentes Etude d'utilisation de PYLERA
Hépatotoxicité (incluant augmentations des enzymes hépatiques)	Pharmacovigilance de routine
Information importante manquante	
Profil pharmacocinétique du bismuth dans les conditions de la vraie vie	Etude de sécurité et de pharmacocinétique dans la vraie vie (SAPHARY)

3.4. Conclusion

Dans l'éradication de *Helicobacter pylori*, l'association fixe de sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole et tétracycline (PYLERA) administrée avec de l'oméprazole pendant 10 jours a été comparée à l'association libre d'amoxicilline, de clarithromycine et d'oméprazole pendant 10 jours (étude HPST99-CUS01, réalisée aux USA entre 1999-2000) ou pendant 7 jours (étude PYLHp07-01, réalisée en Europe entre 2008-2009). Ces deux études étaient ouvertes avec une évaluation des résultats « en aveugle » par un laboratoire central indépendant des centres investigateurs.

Dans les deux études, PYLERA a été non inférieur sur le pourcentage d'éradication de *H. pylori* à l'association libre amoxicilline/clarithromycine/oméprazole administrée pendant 10 jours (92,5% versus 87,1%) ou pendant 7 jours (93,3% versus 69,6%) dans l'analyse *per protocole*.

Dans l'étude versus amoxicilline/clarithromycine/oméprazole pendant 7 jours, qui correspond à la stratégie actuellement recommandée en France, l'analyse en ITT démontre la supériorité de l'association bismuth potassique/métronidazole/tétracycline (79,8% versus 55,4% ; différence 24,4%, IC95% différence [15,5 ; 33,3%] ; $p < 0,001$).

La résistance de *H. pylori* aux antibiotiques n'a eu que peu d'influence sur l'efficacité de l'association fixe bismuth potassique/métronidazole/tétracycline + oméprazole. Le pourcentage d'éradication des souches résistantes au métronidazole (90,5% versus 68,3%) et à la clarithromycine (90,9% versus 2/25) ont été plus élevés que ceux obtenus avec amoxicilline/clarithromycine/oméprazole pendant 7 jours.

Le profil de tolérance a été globalement satisfaisant dans les essais. Les effets indésirables plus fréquents avec l'association fixe bismuth/métronidazole/tétracycline + oméprazole ont été digestifs (selles anormales/ décolorées 17,2% versus 1,9%, douleurs abdominales 7,8% versus 3,2%, nausées 10,6% versus 4%) et neurologiques (céphalées 7,2% versus 2,4%, vertiges, 4,8% versus 1,3%, somnolence 3,0% versus 0, asthénie 4,3% versus 1,1%). De même il y a eu plus d'élévation des transaminases (ASAT 23,9% et ALAT 16,6% versus 7,1% et 3,9%) mais elles ont été transitoires, sans augmentation de la bilirubine, ni altération de la fonction hépatique.

Les concentrations plasmatiques de bismuth sont restées inférieures au seuil toxique de 50 µg/l et sont revenues en dessous du seuil de détection chez la majorité des patients à la semaine 10.

Le programme de développement clinique et les données de surveillance post-commercialisation aux Etats-Unis n'ont pas mis en évidence d'alerte sur la neurotoxicité du bismuth avec PYLERA.

La Commission de la transparence prend acte des mesures mises en place (PGR) pour contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment la surveillance des encéphalopathies.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le rôle majeur de *Helicobacter pylori* dans la survenue d'ulcères gastriques et duodénaux est bien démontré.

En France, le pourcentage d'infection à *H. pylori* est estimé actuellement de 20 à 50% dans la population adulte. L'infection à *H. pylori* entraîne constamment la formation d'une gastrite chronique, le plus souvent asymptomatique et de guérison spontanée rare. L'infection peut aussi être à l'origine de déséquilibre en un point précis de la muqueuse entre des facteurs d'agression et de protection, à l'origine d'ulcères gastriques et duodénaux. Ainsi, environ 10% des personnes infectées par *H. pylori* développeront un ulcère et 1% un cancer gastrique.

PYLERA entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique attendu

Le fardeau représenté par les complications de l'infection par *Helicobacter pylori* (ulcère gastro-duodéal) peut être considéré comme modéré.

Disposer d'une gamme d'antibiotiques diversifiés permettant de maîtriser, tout en rationalisant, la prescription des antibiotiques et de préserver leur efficacité, et restreindre l'apparition et la diffusion des résistances bactériennes, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan antibiotiques 2011-2016).

Compte tenu du niveau actuel de résistance de *H. pylori* à la clarithromycine en France (>20%), la spécialité PYLERA est susceptible de répondre partiellement à ce besoin de santé publique sous réserve d'une observance confirmée en pratique médicale courante.

Toutefois, en l'absence de données sur les récurrences d'infections à moyen terme, l'impact de PYLERA sur la prévention des ulcères gastroduodénaux et de leurs complications est difficilement quantifiable.

En conséquence, il est attendu un intérêt de Santé publique pour la spécialité PYLERA. Compte-tenu des incertitudes à ce stade, cet intérêt ne peut être que faible.

Le service médical rendu par la spécialité PYLERA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles et compte tenu de l'évolution actuelle de la résistance de *H. pylori* à la clarithromycine en France, la commission considère que PYLERA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge de l'éradication de *Helicobacter pylori*.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique

Recommandations AFSSAPS (2005)

L'éradication de l'infection à *H. pylori* a fait l'objet de recommandations de l'AFSSAPS en 2005. Le traitement recommandé était :

- **en 1^{ère} intention** : inhibiteur de la pompe à protons (IPP) + clarithromycine + amoxicilline pendant 7 jours ; en cas de contre-indication aux bêta-lactamines IPP + clarithromycine + imidazolé ; en cas de contre-indication à la clarithromycine IPP + amoxicilline + imidazolé,
- **en cas d'échec** : IPP + amoxicilline + imidazolé pendant 14 jours.

Cependant, les pourcentages de résistance sont actuellement en France de plus 20% pour la clarithromycine et de 40 à 60% pour le métronidazole^{12,13,14}. Il existe une corrélation nette entre échec et résistance de *H. pylori* au traitement antibiotique en particulier pour la clarithromycine. De ce fait, on observe de plus en plus une diminution de l'efficacité avec ces trithérapies classiques.

Conférence de consensus Maastricht IV (2012)¹⁵

Il existe un consensus international pour adapter le traitement aux conditions locales de résistance (tableau 9), notamment à la clarithromycine qui est considéré comme élevé lorsqu'il est supérieur à 20%.

Tableau 9 : Principales recommandations de la Conférence de Consensus Maastricht IV pour le traitement de l'infection à *H. pylori*

Recommandations	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
Dans les zones de faible résistance à la clarithromycine, les traitements contenant de la clarithromycine sont recommandés en première ligne. La quadruple thérapie à base de bismuth est une alternative.	1a	A
Dans les zones de forte résistance à la clarithromycine, la quadruple thérapie contenant du bismuth est recommandée en première ligne. Si ce traitement n'est pas possible, le traitement séquentiel* ou la quadruple thérapie sans bismuth** est recommandée.	1a	A
L'utilisation de forte dose d'IPP (deux fois par jour) augmente l'efficacité de la triple thérapie.	1b	A
Augmenter la durée des traitements contenant un IPP + clarithromycine à 10-14 jours augmente le succès de l'éradication d'environ 5% et peut être envisagé.	1a	A
Les traitements IPP + clarithromycine + métronidazole et IPP + clarithromycine + amoxicilline sont équivalents.	1a	A
Après l'échec des traitements contenant un IPP + clarithromycine, on peut utiliser soit une quadruple thérapie avec bismuth, soit une triple thérapie avec lévofloxacine.	1a	A

* Thérapie séquentielle = 5 jours de traitement par amoxicilline + IPP puis 5 jours par clarithromycine + métronidazole + IPP

** Quadruple thérapie sans bismuth = trois antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine et métronidazole) pris simultanément + IPP

¹² Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010;15:21-7.

¹³ Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Ther Advances Gastroenterol* 2012;5:103-109.

¹⁴ Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2012 May 12. [Epub ahead of print]

¹⁵ Malfertheiner P, Megraud F. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012 ;61:646-64.

Place de PYLERA dans la stratégie thérapeutique

La France étant considérée comme un pays de forte résistance à la clarithromycine, PYLERA est un traitement de première intention, dans l'éradication de *H. pylori* en cas de maladie ulcéreuse, en raison de son efficacité non affectée par la résistance à la clarithromycine et dans une moindre mesure au métronidazole. Cependant, l'observance au PYLERA est inconnue dans les conditions d'utilisation en pratique clinique du fait de la lourdeur du traitement (pendant 10 jours 3 gélules 4 fois par jour et 2 prises d'IPP par jour) et de la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques.

L'alternative au traitement par la quadruple thérapie contenant du bismuth peut être le traitement séquentiel, qui associe un IPP matin et soir pendant 10 jours à 5 jours d'amoxicilline 1000 mgx2/j suivis de 5 jours de métronidazole 500 mgx2/j + clarithromycine 500 mgx2/j. Cependant, ce schéma est complexe et on ne dispose pas d'essai en France, pays à fort pourcentage de résistance à la clarithromycine. Il a également été proposé une quadrithérapie concomitante sans bismuth associant les 3 antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine et métronidazole) et un IPP pendant 10 à 14 jours.

Une autre solution serait de tester la sensibilité bactérienne notamment à la clarithromycine par biologie moléculaire sur biopsie afin de conserver la trithérapie IPP/clarithromycine/amoxicilline en cas de sensibilité à la clarithromycine et d'opter pour une autre stratégie en cas de résistance.

4.4. Population cible

Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur l'ulcère gastroduodéal en France. L'estimation de l'incidence annuelle de l'ulcère gastroduodéal chez l'adulte serait de 2 pour 1000¹⁶ ce qui équivaut à 97 800 cas. Une autre estimation mentionne 70 000 nouveaux cas d'ulcère gastroduodéal par an en France¹⁷.

Environ 90% des patients avec ulcère duodéal et 70% des patients avec un ulcère gastrique seraient infectés par *H. pylori*. Le traitement de l'ulcère diffère en fonction de la présence ou non d'une infection à *H. pylori*. En conséquence, la recherche d'une infection à *H. pylori* doit être réalisée systématiquement avant le traitement. En cas d'éradication de *H. pylori*, le risque de récurrence est quasiment inexistant.

En considérant que l'éradication de *H. pylori* a nettement diminué, la nécessité de traiter au long cours les patients atteints d'ulcère, l'incidence de l'ulcère (estimée aux alentours de 70 000 à 100 000 cas par an) peut être considérée comme un bon indicateur pour l'estimation de la population cible. Aussi, si on considère que 70 à 90% des patients avec ulcère seraient infectés par *H. pylori*, la population cible de PYLERA (maladie ulcéreuse associée à une infection à *H. pylori*) peut être estimée entre 50 000 et 90 000 cas par an.

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 les indications et la posologie de l'AMM.

En raison des doutes sur l'observance du traitement par PYLERA en conditions réelle d'utilisation et compte tenu de la demande d'étude émise par l'ANSM dans le cadre du PGR afin d'évaluer son utilisation en pratique courante, la Commission de la transparence demande à être aussi récipiendaire des résultats de cette étude et envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

¹⁶ Popsai D, Sobhani I, Mignon M. Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée. In: Rambaud JC, ed. Traité de gastro-entérologie. Paris: Flammarion; 2005. p. 329-346.

¹⁷ Landi B. Maladie ulcéreuse gastro-duodénale chez le sujet âgé. Première partie généralité, signes clinique et endoscopiques. Rev Gériat 2002;27(9):735-40