



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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