

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION (JUIN 2012)

PYLERA 140 MG/125 MG/ 125 MG, GELULE

INTRODUCTION

Le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la spécialité PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg gélule, association fixe d'un sel de bismuth et de deux antibiotiques: sous-citrate de bismuth potassique (140 mg), tétracycline (125 mg), métronidazole (125 mg).

Ce dossier a été évalué selon une procédure européenne décentralisée qui a débuté le 19 mars 2010. L'Allemagne était le pays de référence, les Etats destinataires étant la Belgique, l'Espagne, la France, l'Irlande, l'Italie, le Portugal et l'Angleterre.

A l'issue de la procédure le 6 juillet 2011, une opinion positive a été émise au niveau européen à la spécialité PYLERA gélule.

L'indication est la suivante : « *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.* ».

Le traitement recommandé est de 10 jours : 3 gélules de PYLERA 4 fois par jour, associé à 20mg d'oméprazole 2 fois par jour.

Cet avis favorable s'est accompagné d'un Plan de Gestion de Risques (PGR) renforcé et d'évaluations complémentaires à mener par le laboratoire. De plus, le PYLERA fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance.

La commission d'AMM N°510 du 1^{er} décembre 2011 a proposé des conditions de prescription et de délivrance de cette spécialité en France, soit une prescription médicale obligatoire (Liste I) sans restriction des conditions de prescription et de délivrance en tenant compte du parcours de soins du patient.

Une AMM a été octroyée en France à la spécialité PYLERA gélule le 16 janvier 2012.

Si l'on tient compte de la pharmacopée mondiale, chaque substance active de la spécialité PYLERA a pu être utilisée seule ou en association, mais en France PYLERA constitue une thérapeutique nouvelle dans la stratégie de prise en charge des infections dues à *H.pylori* étant donné qu'il n'existe pas d'autre spécialité contenant du bismuth ayant une AMM dans cette indication, la tétracycline seule n'est plus disponible, et il n'existe pas d'AMM pour une association fixe dans cette indication.

Il est important de souligner que l'analyse de ce dossier d'AMM a particulièrement pris en compte les préoccupations soulevées par l'utilisation des sels de bismuth dans les années 70 en France avec risque d'atteintes neurologiques (dont encéphalopathies).

Ce dossier d'AMM répond aux exigences européennes relatives aux associations fixes selon l'article 10b de la directive 2001/83/EC amendée. Comme ces substances actives sont considérées comme connues au niveau européen, une partie de ce dossier est bibliographique.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

PYLERA contient trois substances actives : le sous-citrate de bismuth potassique comparable au sous-citrate colloïdal de bismuth commercialisé en Europe (De-Noltab, Gastrodenol, Denol), le métronidazole, le chlorhydrate de tétracycline.

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

2. DONNEES NON CLINIQUES

2.1 PHARMACOLOGIE

Tenant compte que le sous-citrate de bismuth potassique contenu dans PYLERA comporte des points de comparabilité avec le sous-citrate de bismuth colloïdal, et compte tenu de l'autorisation et de la commercialisation depuis de longues années en Europe du sous-citrate de bismuth colloïdal, de la tétracycline et du métronidazole, l'évaluation non clinique s'est centrée sur le bismuth et sur l'association fixe constituée par les trois substances actives composant PYLERA.

Le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA a mené une étude *in vitro* comparant l'activité antibactérienne du sous-citrate de bismuth potassique (BSP) contenu dans PYLERA, à celle du sous-citrate de bismuth colloïdal (CBS) contenu dans différents médicaments déjà sur le marché européen vis-à-vis de trois souches (ATCC 43504, ATCC 700392, ATCC 43579) de *Helicobacter pylori* (étude A65-090915-078).

Les valeurs de concentrations minimales inhibitrices du sous-citrate de bismuth potassique (BSP) et du sous-citrate de bismuth colloïdal (CBS) vis-à-vis des trois souches testées de *H. pylori* sont comparables, variant entre 2 et 16 mg/l selon la souche utilisée.

Les autres données pharmacologiques sont issues de la littérature.

Dans un modèle murin d'infection gastrique due à *Helicobacter*, la tétracycline, le métronidazole et le sous-citrate de bismuth colloïdal ont été étudiés en monothérapie et en association avec les mêmes doses que celles utilisées lorsque les substances sont utilisées seules. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, on observe une éradication de *Helicobacter* chez 47% des souris avec le métronidazole, chez aucune des souris avec la tétracycline et chez 25% des souris avec le sous-citrate de bismuth colloïdal, alors que 100% des animaux ont une éradication avec la trithérapie métronidazole/tétracycline/sous-citrate de bismuth colloïdal.

L'effet exact du bismuth dans le traitement des infections à *H. pylori* reste inconnu. Il pourrait être lié à une toxicité directe sur la fonction membranaire, à une inhibition de la synthèse des protéines et de la paroi cellulaire, à une inhibition de l'activité de l'enzyme uréase, à une prévention du mécanisme de cytoadhérence, à une synthèse d'ATP et à une action compétitive non spécifique avec le transport du fer.

Au cours des études de toxicité en doses répétées avec administration orale chez le rat, aucun effet sur la pression artérielle systolique n'a été rapporté.

Compte tenu d'une étude chez la souris montrant qu'après une seule dose de 29 mg de bismuth (sous-citrate de bismuth colloïdal/kg de poids corporel) un dépôt dans les neurones moteurs pouvait survenir, la question de la survenue potentielle de tels effets chez l'homme et de l'impact neurologique de l'utilisation de PYLERA en clinique s'est posée. Sur la base de cette étude et d'autres données publiées, il a été conclu que suite à l'administration orale de sous-citrate de bismuth colloïdal, la concentration de bismuth dans le cerveau est en général faible et diminue après l'arrêt de la prise de bismuth. Il faut néanmoins noter que l'étude menée chez la souris présente des limites dans son schéma (*notamment seules 2 souris par groupe de dose, l'évaluation de la présence de bismuth n'a été étudiée qu'à un seul temps sur les 6 jours ayant suivi l'administration de bismuth*), qui en altèrent l'interprétation.

A partir des résultats d'une étude comportant une administration sur 3 mois chez le rat et sur 6 mois chez le chien, représentant respectivement jusqu'à au moins 4 fois et au moins 14 fois l'exposition clinique quotidienne de bismuth (en mg/m²), il n'est pas attendu de toxicité sur le système nerveux avec l'utilisation clinique de PYLERA.

2.2 PHARMACOCINETIQUE

Une étude non clinique pharmacocinétique sur le bismuth a été menée chez le rat par le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA (étude 1010-2181).

Cette étude avait comme objectif de comparer le profil cinétique du bismuth dans le sang total après administration orale de deux sels de bismuth (sous-citrate de bismuth potassique (BSP) et sous-citrate de bismuth colloïdal (CBS)).

Une dose orale des deux sels de bismuth équivalente à 360 mg/kg de bismuth a été administré à J1, et un prélèvement sanguin a été effectué à différents temps jusqu'à J7.

Il a été conclu que cette étude effectuée chez le rat comparant l'absorption de bismuth après administration orale unique de sous-citrate de bismuth potassique (BSP) et de sous-citrate de bismuth colloïdal (CBS), a montré des expositions pharmacocinétiques comparables pour le T_{max}, la C_{max} et l'ASC_{0-t} sur sang total.

La littérature fait référence à des évaluations relatives au sous-citrate de bismuth colloïdal.

L'absorption du sous-citrate de bismuth colloïdal chez le rat est faible (environ 0,4%), mais nettement plus élevée que l'aluminate de bismuth, le nitrate de bismuth ou le salicylate de bismuth.

Des données pharmacocinétiques sont disponibles chez l'homme (cf ci après).

2.3 TOXICOLOGIE

Peu de données toxicologiques publiées sur le bismuth sont disponibles.

Des études de toxicité avec le sous-citrate de bismuth potassique et le bismuth colloïdal ont été publiées chez la souris, le rat et le chien. Le bismuth administré par voie orale a montré une assez faible toxicité à type de lésions dégénératives du cerveau et de la moelle épinière, une sédation, des modifications non spécifiques de la formule sanguine et de la composition des urines.

Trois études *in vivo* et *in vitro* ont eu pour objet de documenter la néphrotoxicité, bien connue chez l'homme. Chez le rat, le bismuth provoque une nécrose des tubules proximaux. Des études sur cultures cellulaires ont montré que le bismuth n'induit pas d'apoptose, mais provoque une nécrose de l'épithélium tubulaire. Bien que ces changements semblent réversibles chez des rats Wistar, des modifications comparables chez l'homme peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë, non toujours réversible.

Une étude a montré une toxicité aiguë hépatique, bien connue du bismuth, pouvant être responsable de modifications non spécifiques de paramètres sanguins, ce qui a fait conclure les auteurs qu'un taux sanguin élevé de LDH pouvait être un biomarqueur d'hépatotoxicité.

L'interprétation des études de toxicité en doses répétées a été limitée en raison d'une exposition des animaux insuffisante. Cependant l'expérience clinique sur les sels de bismuth permet de caractériser le profil de risque. Chez l'homme, avec l'utilisation de composés du bismuth tels que le salicylate de bismuth et le sous-nitrate de bismuth, il a été observé des effets secondaires graves dont des encéphalopathies, une néphrotoxicité et des ostéoarthropathies. A l'exception de la néphrotoxicité, ces effets n'ont pas été observés parmi les données figurant dans le dossier toxicologique soumis.

La positivité de deux tests de génotoxicité interprétée comme due au stress oxydatif, n'a pas engendré d'expérimentation complémentaire compte tenu de la connaissance des composés contenant du bismuth.

Aucune étude de carcinogénicité sur le bismuth n'a été identifiée dans la littérature, mais comme la durée de prescription de PYLERA est courte (10 jours), il n'a pas été jugé nécessaire de mener une telle étude.

Il n'y a pas eu d'étude de tolérance locale menée avec le bismuth. L'absence d'étude de tolérance locale du tractus gastro-intestinal est acceptable compte tenu du recul et de la large utilisation clinique des produits à base de bismuth.

Comme les données concernant la toxicité de reproduction de la tétracycline et du métronidazole sont bien connues, le dossier soumis en repro-toxicité est constitué de publications centrées sur le bismuth mais dont l'interprétation est rendue difficile en raison de l'insuffisance des données décrites (schéma des études, informations limitées sous forme d'abstract, méconnaissance de la quantité exacte de bismuth administrée).

Comme le profil de risques en toxicologie de reproduction n'a pas été établi de façon satisfaisante et que les effets sur la fertilité masculine et féminine (y compris le développement embryonnaire précoce) ainsi que sur le développement post-natal après exposition pré- et post-natales, n'ont pas été évalués, PYLERA est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Risque environnemental

Aucune conclusion finale n'a été apportée, le laboratoire devant compléter son dossier dans le cadre du Plan de Gestion des Risques, après l'octroi de l'AMM.

3. DONNEES CLINIQUES

3.1 PHARMACOCINETIQUE

Peu d'études de pharmacologie clinique ont été menées par le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA, la majorité des informations proviennent de la littérature avec des données sur chaque substance active ou sur la prise combinée de ces substances.

Le dossier documente l'absorption des différents composants de PYLERA et l'oméprazole, la distribution, l'élimination.

Concernant les insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques, en raison de l'absence d'investigations spécifiques, l'utilisation de PYLERA doit être contre-indiquée dans ces populations.

La pharmacocinétique de cette association n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique étant donné qu'il n'est pas prévu d'utiliser PYLERA chez l'enfant de moins de 12 ans ni chez l'adolescent. Il faut noter que l'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de conduire des études avec PYLERA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique compte tenu des problèmes de sécurité d'emploi probables dans cette population.

Les interactions médicamenteuses ont été analysées.

Le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA a mené les études pharmacocinétiques suivantes:

- **L'étude HLD-P0-241** avait comme objectif principal l'évaluation et la comparaison de la biodisponibilité de deux formulations de métronidazole (375 mg), tétracycline (375 mg) et bismuth (120 mg), administrés dans l'association fixe ou pris séparément, chez des volontaires sains, à jeûn, et comme objectif secondaire l'évaluation de l'impact de la nourriture. L'étude a été menée au Canada, en 2000-2002. Il s'agissait d'une étude conduite en ouvert, randomisée, sur 3 périodes et 3 séquences en cross-over.

Résultats

L'étude a porté sur 23 sujets et a conclu à une absence de différence susceptible d'avoir un impact au plan clinique entre l'effet observé avec l'administration combinée dans une seule présentation pharmaceutique et l'administration concomitante des différentes substances actives.

L'effet de la nourriture a montré un effet de l'alimentation sur le bismuth en réduisant de façon importante la biodisponibilité. Des résultats comparables ont été obtenus avec la tétracycline avec une réduction d'environ 30-35%. La diminution de l'absorption du bismuth comme celle de la tétracycline avec la prise de nourriture a été considérée comme positive notamment au regard de la sécurité d'emploi (/moindre toxicité) : les taux plasmatiques de bismuth observés (C_{max} de 16,7 ng/ml à jeûn *versus* 1,7 ng/ml avec nourriture) sont distants des niveaux dits «critiques» en termes de toxicité (entre 50 et 100 ng/ml). D'où la recommandation de prendre PYLERA avec la nourriture, y compris pour la prise avant le coucher du soir.

Aucun effet jugé pertinent de la nourriture avec le métronidazole n'a été retrouvé.

- **L'étude HLD-P0-180** avait comme objectif l'évaluation et la comparaison de la biodisponibilité du bismuth après administration en doses répétées de l'association de métronidazole+tétracycline+bismuth avec et sans oméprazole chez des volontaires sains. L'étude a été menée au Canada. Il s'agit d'une étude randomisée, menée en groupes parallèles, sur 10 jours. Cette étude a été menée en 2001.

Résultats

Cette étude a porté sur 36 sujets (2 groupes de 18 sujets).

Les C_{max} du bismuth vont de 3,4 ng/ml à 29,4 ng/ml dans le groupe sans oméprazole et de 6,4 ng/ml à 46,9 ng/ml dans le groupe avec oméprazole.

Effet de l'oméprazole sur la biodisponibilité du bismuth contenu dans PYLERA

	Moyenne géométrique		Ratio (+/- oméprazole)	Intervalle de confiance à 90%
	PYLERA	PYLERA+oméprazole		
C _{max} (pg/ml)	6606.3	20500.2	310.31	206.76 to 465.74
AUC ₀₋₂₄	47282.1	128844.5	272.50	220.46 to 336.83

En évaluant l'effet de l'oméprazole sur l'absorption du bismuth, cette étude a confirmé une augmentation importante de l'absorption du bismuth (triplement de la C_{max} et de l'AUC) par augmentation du pH lors de la co-administration (effet déjà publié dans la littérature). Réalisée en condition à jeun, cette étude a évalué l'absorption du bismuth dans des conditions défavorables de prise pouvant favoriser la survenue d'effets toxiques potentiels du bismuth. Tous les sujets inclus avaient des taux inférieurs au seuil limite critique de 50-100 ng/ml, à l'exception d'un sujet (pic de concentration = 147,1 pg/ml).

-L'étude CD-PY-HpPK10-01 a évalué la pharmacocinétique du bismuth pendant un traitement de 10 jours avec PYLERA (3 gélules/prise et selon 4 prises/jour) en association avec l'oméprazole (20 mg x2/jour). Cette étude a été menée en 2010. C'était une étude menée en ouvert, selon une administration en doses répétées. Une évaluation a été effectuée à J0, J1-J10, à J11 et en suivi post-traitement (J12-J38).

Résultats

Cette étude a été menée chez 32 volontaires sains, 28 ayant été inclus dans l'analyse cinétique.

Pendant les premiers jours de l'administration, une accumulation notable de bismuth a été notée dans le plasma et le sang. L'état d'équilibre est généralement atteint à J4. Après la dernière dose, les concentrations de bismuth diminuent. Le début de la phase d'élimination apparente a généralement lieu entre 29 et 39 heures après la première dose quotidienne de J10, et les concentrations plasmatiques de bismuth ont été quantifiables 51 ou 99 heures après la première dose quotidienne (J12 et J14). La moyenne apparente de la demi-vie plasmatique de bismuth a été de 53 heures, allant de 21 à 90 heures.

L'exposition systémique du bismuth dans le plasma et le sang à J10 (ASC0-24) était de 485 µg x h/l et 398 µg x h/l, et la moyenne géométrique des valeurs de C_{max} était 44,3 µg/l et 38,1 µg/l.

Le seuil potentiel « d'alarme » ou « toxique » de bismuth est transitoirement atteint par une minorité de patients, et les niveaux les plus élevés chez tous les volontaires sains ne dépassent pas le seuil critique. Les globules rouges doivent constituer un compartiment profond avec une lente et longue durée d'accumulation, comportant une certaine fluctuation pendant le traitement et une longue demi-vie.

Les résultats des études réalisées par le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA n'ont pas montré d'importantes différences par rapport à celles rapportées par la littérature.

Il est possible de s'appuyer sur les données collectées sur le sous-citrate colloïdal de bismuth pour documenter le sous-citrate de bismuth potassique contenu dans PYLERA.

Il faut noter que parmi les inhibiteurs de la pompe à protons, seul l'oméprazole bénéficie d'une documentation dans le dossier.

3.2 PHARMACODYNAMIE

D'après les données de la littérature (études, revues de la littérature, méta-analyses), les informations suivantes peuvent être retrouvées :

- un taux élevé d'éradication de *H. pylori* (HP) a été retrouvé avec l'association bismuth (quelque soit le sel) +métronidazole+tétracycline ;
- avec les combinaisons de bismuth, métronidazole et tétracycline, l'administration en 4 prises quotidiennes semble devoir être requise ;
- même si une étude justifie une durée de traitement de 14 jours, cette durée peut cependant être jugée difficile à faire respecter en pratique ;

-l'adjonction d'un inhibiteur de la pompe à protons, justifié par une potentielle action favorable en cas de résistance de *H. pylori* au métronidazole, a été documentée pour une durée de traitement d'au moins 7 jours. La quadrithérapie nécessite au moins 10 à 14 jours de traitement, l'association à un inhibiteur améliorant le taux d'éradication de plus de 6%.

Le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA a planifié deux études de Phase II qui ont évalué différentes durées de traitement et l'intérêt d'associer un inhibiteur de la pompe à protons. A noter que le bismuth utilisé dans ces études est le **sous-citrate de bismuth colloïdal** (sel de bismuth non contenu dans PYLERA).

- **L'étude HP93-C01** avait comme objectif principal la détermination des taux d'éradication de *H.pylori* chez des patients dyspeptiques. L'étude était menée au Canada. Il s'agissait d'une étude multicentrique (7 centres), contrôlée, menée en groupes parallèles, comparant bismuth+métronidazole+tétracycline (**BMT**) *versus* placebo chez des patients présentant une infection à HP avec symptômes dyspeptiques, la durée étant de **14 jours** ; cette étude a été menée en 1995-1997.

Résultats

Sur les 92 patients évaluables pour l'efficacité, 57 ont reçu le BMT et 35 le placebo.

Les taux d'éradication de HP ont été de **89,5%** pour BMT contre **2,9%** pour le placebo. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les taux d'éradication chez les patients ayant des antécédents d'ulcère par rapport à ceux qui n'en n'avaient pas ($p = 0,659$), ou entre types d'ulcères ($p = 1,000$).

Résultats : taux d'éradication de HP (efficacy analysis)

Efficacité	BMT*		Placebo		Valeur de p Comparaison des traitements
	n/N	%	n/N	%	
Tous patients	51/57	89.5%	1/35	2.9%	<0.001
Selon histoire ulcère					
Avec ATCD d'ulcère	33/36	91.7%			
Sans ATCD d'ulcère	18/21	85.7%			
p (comparaison)	0.659				
Par type d'ulcère					
Ulcère gastrique	14/16	87.5%			
Ulcère duodénal	12/13	92.3%			
p (comparaison)	1.000				

*BMT : bismuth (1capsule équivalent 120 mg)+métronidazole (250 mg x1)+tétracycline (250 mg x2) qid

- **L'étude HP97-C01** avait comme objectif principal la détermination des taux d'éradication de *H.pylori* avec ou sans ulcère duodénal. L'étude était menée au Canada. Il s'agissait d'une étude multicentrique (12 centres), non contrôlée, évaluant le bismuth avec oméprazole+bismuth+métronidazole+tétracycline (OBMT) chez des patients HP+, la durée étant de **7 jours** ; cette étude a été menée en 1998-1999.

Résultats

238 patients ont été évalués.

L'étude conclut que l'association OBMT a été efficace dans l'éradication de HP en Intention de traiter (ITT) et en Per Protocole (PP), respectivement 79.5% et 84.2%. Le traitement est moins efficace quand il y a résistance de HP au métronidazole que quand HP est sensible. L'efficacité du traitement chez les patients ayant des ulcères gastriques, des ulcères duodénaux ou des dyspepsies non ulcéreuses est comparable.

Résultats : taux d'éradication de HP

Population en intention de traiter	OBMT*		
	n/N	%	Intervalle de confiance à 95%
Tous isolats	128/161	79.5%	77.3, 85.7
Souches sensibles à l'antibiotique (métronidazole)	49/57	86.0%	76.9, 95.0
Souches résistantes à l'antibiotique (métronidazole)	22/32	68.8%	52.7, 84.8
Valeur de p : sensible vs résistant	0.057		
Ulcère duodénal	29/38	76.3%	62.8, 89.8
Ulcère gastrique	8/10	80.0%	55.2, 104.8
Dyspepsie non ulcéreuse	67/82	81.7%	73.3, 90.1
Valeur de p : ulcère peptique (duodénal ou gastrique) vs non-ulcère	0.794		
Population en per protocole			
Tous isolats	123/146	84.2%	78.3, 90.2
Souches sensibles au métronidazole	45/51	88.2%	79.4, 97.1
Souches résistantes au métronidazole	21/29	72.4%	56.1, 88.7
Valeur de p : sensible vs résistant	0.079		
Ulcère duodénal	26/33	78.8%	64.8, 92.7
Ulcère gastrique	8/8	100%	100.0, 100.0
Dyspepsie non ulcéreuse	65/77	84.4%	76.3, 92.5
Valeur de p : ulcère peptique (duodénal ou gastrique) vs non-ulcère	0.181		

*OBMT : oméprazole (20mg, bid)+bismuth (1x300 mg équivalent 120 mg qid)+métronidazole (250 mg qid)+tétracycline(250 mg qid)

En PP, le taux d'éradication observé dans l'étude HP93-C01 avec BMT en 14 jours (89.5%) est légèrement supérieur à celui obtenu en 7 jours avec OBMT (84%) dans l'étude HP97-C01. Dans l'étude HP97-C01 avec l'adjonction d'oméprazole qui permet d'augmenter l'efficacité de la trithérapie, la durée de traitement peut être réduite de 14 jours à 7 jours et la dose quotidienne de tétracycline peut être diminuée (passage de 2g à 1g).

Les données provenant d'études sur l'association des composants dont les études HP97-C01 et HP93-C01 confortent les résultats retrouvés dans la littérature.

A partir de l'ensemble des résultats d'efficacité observés selon la sensibilité/résistance au métronidazole, il a été considéré justifié d'augmenter la dose de métronidazole dans l'association PYLERA (soit 125mgx3=375mg/prise et x4/j).

L'ajout d'un inhibiteur de la pompe à protons est justifié pour atteindre un effet de traitement suffisant. Une durée de traitement de 7 jours étant jugée trop courte mais celle de 14 jours étant estimée irréaliste à respecter en pratique, il a été décidé de tester en efficacité clinique PYLERA+oméprazole pour une durée de traitement de 10 jours.

Résistance de *Helicobacter pylori*

Les données épidémiologiques sur la résistance de *H. pylori* (HP) aux composés inclus dans l'association fixe, ont été essentiellement documentées dans le dossier sur une base bibliographique.

Il a été montré en Europe un taux assez élevé de résistance de HP au métronidazole, avec un net désavantage pour les régions du Sud par rapport aux régions du Nord, de même que pour les femmes comparativement aux hommes, ceci étant en phase avec l'utilisation de cet antibiotique. Le taux de résistance de HP à la clarithromycine est inférieur à celui observé avec le métronidazole mais a un potentiel d'augmentation plus rapide au cours du temps. La résistance à la tétracycline est plus faible comparativement à celle constatée avec les autres composants de PYLERA.

La résistance à la clarithromycine et au métronidazole semble plus élevée lors d'utilisations cliniques « tout venant » comparativement à ce qui est observé dans des centres spécialisés, atteignant jusqu'à 50% pour la clarithromycine et 70% pour le métronidazole. Selon une méta-analyse, la quadrithérapie contrebalance une résistance isolée à une des substances actives de la combinaison, la résistance à deux substances étant encore faible. A partir d'une méta-analyse de 16 études, sur un collectif de 889 patients, il a été observé une réduction relativement faible de l'efficacité du fait de la résistance au métronidazole (14% du taux d'éradication) avec l'association proposée.

Par conséquent, l'association a été considérée appropriée pour répondre aux problèmes actuels de résistance, et face à un taux de résistance au métronidazole élevé en Europe, une dose relativement élevée en métronidazole doit être considérée. Ces données de la littérature ont été confirmées par les essais cliniques.

3.3 EFFICACITE

Cinq études menées par le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA contribuent à documenter l'efficacité de PYLERA en association à l'oméprazole dans l'éradication de *Helicobacter pylori* (HP) : deux études de Phase II et trois études de Phase III.

Etudes de Phase II

En plus des données publiées, les deux études de Phase II (**étude HP93-C01 et étude HP97-C01**) ont permis de sous-tendre le schéma d'administration à tester en Phase III. La présentation du rationnel du choix de doses à partir des données présentées a été jugée acceptable (cf. ci-dessus, section Pharmacodynamie).

Etudes de Phase III

Le dossier compte trois études de Phase III, une est *pivotale* et les deux autres études sont *supportives* ; elles sont menées chez l'adulte.

- Etude pivotale PYLHp 07-01

Cette étude pivotale avait comme objectif principal la comparaison du taux d'éradication de *H.pylori* avec PYLERA+oméprazole *versus* oméprazole+amoxicilline+clarithromycine (OAC) chez des patients ayant des symptômes gastro-intestinaux et étant positifs à HP. Cette étude dite Européenne a été conduite en Allemagne, Pologne, Angleterre, France, Espagne, Italie, Irlande, et a été menée en 2008-2009. C'était une étude multicentrique (39 centres), contrôlée, menée en groupes parallèles, comparant **PYLERA** (3 gélules x 4/j) + **oméprazole** (20 mg x 2/j) pendant **10 jours** *versus* **OAC** (oméprazole : 20 mg, amoxicilline : 1g, clarithromycine : 500mg ; x2/jour) pendant **7 jours**, chez des patients présentant une infection à HP n'ayant pas eu de traitement préalable de HP.

C'était une étude de non infériorité (delta : 10%), le critère de jugement principal étant le taux d'éradication de HP en utilisant le test respiratoire à l'urée 6 et 10 semaines après traitement dans la population Per Protocole. Des biopsies gastriques avant traitement étaient effectuées pour évaluer la présence de HP et sa sensibilité au métronidazole et à la clarithromycine. Un test à l'urée et une histologie étaient faits avant traitement pour confirmer la présence de HP. Les patients étaient randomisés après confirmation de HP sur la base des tests à l'urée ; si la culture et la biopsie étaient négatives, ils étaient retirés de l'étude.

Les patients symptomatiques à l'entrée et après traitement, présentant un test positif à l'urée à un des deux temps d'évaluation avaient une seconde endoscopie avec biopsies pour évaluer la sensibilité de HP au métronidazole et à la clarithromycine.

Résultats

440 patients ont été randomisés, PYLERA (N=218 patients) *versus* OAC (N=222 patients). La majorité des patients ont des dyspepsies non ulcéreuses (85-90%).

Il est conclu sur le taux d'éradication de HP à la non infériorité de PYLERA+oméprazole par rapport à la combinaison OAC (différence statistiquement significative), voire à la supériorité de PYLERA+oméprazole sur le comparateur.

Dans la population Per Protocole (PP), les taux d'éradication de HP ont été de **93,3%** pour PYLERA+oméprazole *versus* **69,6%** pour la combinaison OAC. L'intervalle de confiance à 95% de la différence entre traitements était [15,1% ; 32,3%] (**p <0,001**).

Pour la population en Intention de traiter (ITT), les taux d'éradication étaient de **79,8%** pour PYLERA+oméprazole *versus* **55,4%** pour la combinaison OAC, l'intervalle de confiance à 95% étant [15,5% ; 33,3%] (**p <0,001**). Les résultats en ITT sont inférieurs à ceux observés en PP, ceci pouvant s'expliquer par la définition de l'éradication ; en effet, les résultats du test respiratoire à l'urée manquants ont été considérés comme des non-éradications (soit n=30 dans le groupe PYLERA+oméprazole et n=40 dans le groupe OAC). Une analyse des résultats ITT sans ces données a conclu à des taux d'éradication de 92,6% et 67,6% pour PYLERA+oméprazole et OAC, respectivement (p <0,001).

L'analyse de l'efficacité des traitements chez des patients ayant un ulcère ou un antécédent d'ulcère montre un taux d'éradication de HP supérieur dans le groupe PYLERA+oméprazole par rapport au groupe OAC, mais il faut noter le faible nombre de patients concernés. L'efficacité de PYLERA est comparable chez les patients atteints d'ulcère gastro-duodéal ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, et chez les patients ne présentant pas d'ulcère.

PYLERA+oméprazole est efficace en cas de résistance primaire au métronidazole, contrairement à la combinaison OAC dont le taux d'éradication est dépendant de la présence ou de l'absence de la résistance à la clarithromycine.

L'analyse selon les pays où s'est déroulée l'étude montre que les taux d'éradication avec PYLERA sont cohérents, allant dans les fourchettes des 90%, et qu'ils sont indépendants du pourcentage de souches résistantes au métronidazole de chaque pays. En revanche, l'efficacité de OAC varie selon les pays et la faible efficacité dans un pays donné est corrélée au fort taux de souches résistantes à la clarithromycine du dit-pays.

Le développement de résistance secondaire (nombre de sujets dont HP n'est pas résistant aux antibiotiques à l'entrée dans l'étude et devient résistant à 10 semaines) a été évalué, mais un faible nombre de patients a été concerné: 2 sujets dans le groupe PYLERA (résistance au métronidazole) et 5 sujets dans le groupe OAC (résistance à la clarithromycine).

La compliance a été jugée satisfaisante (« safety population », moyenne): PYLERA (97,6%)+oméprazole (100%) *versus* OAC (oméprazole :97.8%, clarithromycine :97.9% ; amoxicilline :96.6%).

Résultats : taux d'éradication de HP

Population	Intention de traiter		Per Protocole	
	PYLERA +oméprazole 10 jours	OAC* 7 jours	PYLERA +oméprazole 10 jours	OAC* 7 jours
Patients éradiqués N (%)	174/218 (79,8%)	123/222 (55,4%)	166/178 (93,3%)	112/161 (69,6%)
<i>Non infériorité si borne inférieure de IC > -10% Supériorité si borne inférieure > 0</i>	[15,1%– 32,3 %] p <0,001		[15,5% – 33,3 %] p < 0,001	
Taux d'éradication chez les patients avec ulcère gastro-duodénal	18/20 (90,0%)	18/29 (62,1%)	18/19 (94,7%)	15/18 (83,3%)
	p=0.047		p=0.340	
Taux d'éradication dans les dyspepsies non ulcéreuses	155/196 (79,1%)	103/189 (54,5%)	147/158 (93,0%)	95/141 (67,4%)
Taux d'éradication chez les patients métronidazole-R	40/48 (83,3%)	31/54 (57,4%)	38/42 (90,5%)	28/41 (68,3%)
Taux d'éradication chez les patients clarithromycine-R	33/38 (86,8%)	2/29 (6,9%)	30/33 (90,9%)	2/25 (8,0%)

*OAC : oméprazole+amoxicilline+clarithromycine

-Etude supportive HPST99-CUS01

Cette étude avait comme objectif principal la détermination des taux d'éradication de *H.pylori* chez des patients ayant un ulcère duodénal ou ayant des antécédents d'ulcère duodénal. Cette étude a été menée aux USA et au Canada, en 1999-2000. Il s'agissait d'une étude multicentrique (39 centres), contrôlée, menée en groupes parallèles, comparant PYLERA (3 gélules x 4/j) + oméprazole (20 mg x 2/j) *versus* oméprazole+amoxicilline+clarithromycine (OAC) (oméprazole :20 mg, amoxicilline :1g, clarithromycine :500mg ; x2/jour) chez des patients présentant une infection à HP ayant un ulcère duodénal ou des antécédents d'ulcère duodénal sur une période de 5 ans, la durée étant de **10 jours**.

C'était une étude de non infériorité (delta : 10%). Le critère de jugement principal était le taux d'éradication de HP mesuré par deux tests respiratoires à l'urée négatifs à 6 et 10 semaines après le début du traitement. L'analyse principale était menée sur la population en Intention de Traiter modifiée (MITT).

Résultats

La « safety population » comprenait : PYLERA (N=147 patients) *versus* OAC (N=152 patients) ; la population MITT comptait : PYLERA (N=138 patients) *versus* OAC (N=137 patients)

Les deux traitements comparés ont été jugés efficaces dans l'éradication de HP ; il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les traitements.

Le taux d'éradication de HP dans la population MITT était de 87,7% pour PYLERA+oméprazole *versus* 83,2% pour OAC, l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre traitements étant de [-3,9% ; 12,8%], p = 0,293.

Pour la population Per protocole (PP), le taux d'éradication était de 92,5% *versus* 87,1%, respectivement, l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre traitement étant [-2,1% ; 13,0%], p = 0,164.

Une différence entre les souches HP résistantes et sensibles aux antibiotiques est observée entre les groupes de traitement, avec des différences plus tranchées dans le groupe OAC. Une analyse des modifications de sensibilité aux antibiotiques a été prévue chez les patients en échecs, mais peu ont accepté une seconde endoscopie.

Aucune analyse statistique des taux d'éradication de HP selon l'histoire de la maladie n'a été effectuée en raison du faible nombre de patients.

Résultats : taux d'éradication de HP

Population MITT	PYLERA+ oméprazole			OAC*			p Comparaison de traitement
	n/N	%	Intervalle de confiance à 95%	n/N	%	Intervalle de confiance à 95%	
Tous isolats	121/138	87.7%	82.2, 93.2	114/137	83.2%	77.0, 89.5	0.293
Sensibles aux antibiotiques	68/74 métronidazole	91.9%	85.7, 98.1	93/101 clarithromycine	92.1%	86.8, 97.3	
Résistants aux antibiotiques	41/51 métronidazole	80.4%	69.5, 91.3	3/14 clarithromycine	21.4%	-0.1, 42.9	
Valeur de p: sensible vs résistant	0.059			0.001			
Population PP							
Tous isolats	111/120	92.5%	87.8, 97.2	108/124	87.1%	81.2, 93.0	0.164
Sensibles aux antibiotiques	61/64 métronidazole	95.3%	90.1, 100.5	88/93 clarithromycine	94.6%	90.0, 99.2	
Résistants aux antibiotiques	38/44 métronidazole	86.4%	76.2, 96.5	3/13 clarithromycine	23.1%	0.2, 46.0	
Valeur de p: sensible vs résistant	0.098			0.001			

*OAC : oméprazole+amoxicilline+clarithromycine

-Etude supportive HPST99-INT01

Cette étude avait comme objectif principal la détermination de l'éradication de *H.pylori* (HP) sous PYLERA+oméprazole. Cette étude a été menée en Australie, Pays-Bas, Irlande, Canada et USA, en 2000. Il s'agissait d'une étude multicentrique (8 centres), non contrôlée, évaluant PYLERA (3 gélules 4x/j) + oméprazole (20 mg x 2/j) chez des patients présentant une infection à HP.

Le critère principal de jugement était le taux d'éradication de HP défini par deux tests respiratoires à l'urée en fin d'étude et aux visites de suivi.

Résultats

177 patients ont été inclus dans la « safety population ».

Cette étude a montré que PYLERA+oméprazole était efficace dans l'éradication de HP. Les taux d'éradication étaient de 92,9% (population en Intention de Traiter modifiée -MITT-) et 97,3% (population Per Protocole -PP).

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les taux d'éradication des bactéries résistantes et sensibles au métronidazole, soit en MITT (93,0% *versus* 95,3%, p = 0,685) et en PP (95,0% *versus* 98,7%, p = 0,273).

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les taux d'éradication selon l'histoire de la maladie en ITT et en PP.

Résultats : taux d'éradication de HP

Population en ITT	PYLERA + oméprazole		
	n/N	%	Intervalle de confiance à 95%
Tous isolats	158/170	92.9%	89.1, 96.8
Sensibles au métronidazole	82/86	95.3%	90.9, 99.8
Résistants au métronidazole	40/43	93.0%	85.4, 100.6
Valeur de p : sensible vs résistant	0.685		
Ulcère duodénal	39/43	90.7%	82.0, 99.4
Ulcère gastrique	14/14	100%	100.0, 100.0
Dyspepsie non ulcéreuse	46/49	93.9%	87.2, 100.6
Valeur de p : ulcère peptique (duodénal ou gastrique) vs pas d'ulcère	0.999		
Population PP			
Tous isolats	142/146	97.3%	94.6, 99.9
Sensibles au métronidazole	75/76	98.7%	96.1, 101.2
Résistants au métronidazole	38/40	95.0%	88.2, 101.8
Valeur de p : sensible vs résistant	0.273		
Ulcère duodénal	34/36	94.4%	87.0, 101.9
Ulcère gastrique	12/12	100%	100.0, 100.0
Dyspepsie non ulcéreuse	40/41	97.6%	92.8, 102.3
Valeur de p : ulcère peptique (duodénal ou gastrique) vs pas d'ulcère	0.999		

Au total

Ces études ont montré des taux élevés d'éradication de HP avec PYLERA associé à l'oméprazole en traitement de 10 jours. Ces taux sont au moins de 80%, cette limite étant la valeur-seuil considérée comme cliniquement nécessaire pour éviter des résistances secondaires et montrer l'efficacité d'une nouvelle thérapeutique par rapport aux traitements validés (combinaisons de trois composants avec inhibiteur de la pompe à protons).

Au delà d'une démonstration de non infériorité, l'étude européenne permet de conclure à la supériorité de PYLERA+oméprazole en 10 jours par rapport au traitement standard de 7 jours oméprazole+amoxicilline+clarithromycine.

En comparaison à la trithérapie incluant la clarithromycine, la résistance de HP aux antibiotiques n'a que peu d'influence sur l'efficacité de la combinaison oméprazole+bismuth+oméprazole+tétracycline (=PYLERA), les taux d'éradication des souches résistantes au métronidazole étant relativement élevés et les taux d'éradication des souches résistantes à la clarithromycine étant plus élevés que ceux obtenus avec la trithérapie OAC.

En outre, aucun effet significatif de la maladie sous-jacente n'a été mis en évidence sur le succès du traitement (/éradication de HP).

3.4 SECURITE D'EMPLOI**Tolérance clinique**

Le nombre de patients traités avec PYLERA est environ de 540 dans les études d'efficacité clinique, 23 sujets dans l'étude cinétique HLD-P0-241 (comparant les composants de l'association pris séparément ou combinés), 36 sujets traités avec PYLERA dans l'étude cinétique HLD-P0-180 (évaluation de l'effet de l'oméprazole), 32 volontaires traités dans l'étude cinétique CD-PY-HpPK10-01.

L'évaluation principale de la sécurité est basée sur l'évaluation des trois études cliniques. L'exposition à PYLERA en termes de nombre de patients dans ces essais n'est pas très importante (481 patients ont pris le traitement complet de 10 jours), mais les données de sécurité sur les composants isolés pris ensemble sont nombreuses dans la littérature (même si le composant bismuth est différent). Par conséquent, l'exposition globale de patients peut être considérée suffisante.

Il existe une vaste expérience d'utilisation des sels de bismuth en clinique avec de longues durées de traitement en lien avec une neuro-toxicité potentielle. Aussi l'évaluation de la sécurité d'emploi de PYLERA a été effectuée compte tenu de la connaissance du profil de risques du bismuth.

Dans l'évaluation de la sécurité d'emploi au cours des études pharmacocinétiques, l'étude HLD-P0-180 montre une moindre tolérance de PYLERA avec la prise d'oméprazole, ceci ne pouvant pas être attribué aux effets néfastes de l'oméprazole seul mais à une modification de la tolérabilité des autres composants.

Dans les études de phase II, les événements indésirables sont assez fréquents et la plupart des événements très fréquents sont gastro-intestinaux : selles noires, diarrhée, nausées. D'autres effets indésirables sont observés, principalement des céphalées, étourdissements, modifications du goût, modifications des transaminases (effets bien connus du bismuth et du métronidazole).

Ces observations ont été retrouvées dans les trois études cliniques de phase III : globalement nombre élevé d'événements indésirables mais nombre plus élevé pour le traitement OBMT (PYLERA) que pour le traitement comparateur OAC, la comparaison entre ces deux traitements ayant été fortement influencée par le nombre relativement élevé d'événements indésirables rapportés dans l'étude HPST99-INT01 n'évaluant que PYLERA+oméprazole. Cependant, une analyse des études comparatives conclut que le taux global d'effets indésirables est comparable, avec un désavantage pour le traitement OAC. Les taux élevés d'événements indésirables comme les étourdissements, céphalées, dis-colorations des selles, nausées, augmentations des transaminases avec PYLERA+oméprazole sont à mettre en balance avec un taux plus élevé de dyspepsies, douleurs abdominales, dysgueusies du groupe de traitement OAC.

Les événements graves et sévères avec PYLERA ont été rares. Le taux global d'événements et surtout la différence par rapport au traitement OAC, semblent être fortement influencés par une plus grande apparition de décolorations des selles dues au bismuth, mais ces effets sont considérés comme bénins.

La plupart des réactions indésirables fréquemment rapportées (très fréquentes) pendant le traitement avec PYLERA sont en ordre décroissant de fréquence: selles anormales, diarrhée, nausées et dysgueusies (y compris goût métallique).

Globalement, il y a un risque accru d'élévations des transaminases sous PYLERA+oméprazole par rapport au traitement standard OAC, sans augmentation anormale du taux des transaminases après traitement mais avec un niveau d'augmentation plus élevé que sous OAC. Cependant elles sont transitoires sans augmentation de bilirubine ou d'altération de la fonction hépatique.

Aucune répercussion de l'âge, du sexe ou de l'état pathologique sous-jacent du patient (ulcère peptique ou autres) sur la sécurité d'emploi n'a été constatée.

La spécialité PYLERA a été mise sur le marché aux Etats-Unis depuis 2007. Les données de surveillance de post-commercialisation contribuent donc aux données de sécurité d'emploi. Le profil d'événements indésirables à partir des notifications spontanées est comparable à celui observé dans les essais cliniques. En effet, la plupart des effets sont gastro-intestinaux à type de nausées, diarrhée, décolorations des feces. Les effets liés au système nerveux central arrivent au troisième rang, avec vertiges, céphalées, tremblements et dysgueusies.

Toutefois, la déclaration d'un cas rapportant une neuropathie périphérique sensitivo-motrice, une neuropathie périphérique et une paresthésie peut être évocateur d'effets neurologiques. Les effets neurologiques doivent donc être surveillés car ils pourraient être éventuellement reliés à une toxicité liée au bismuth.

Compte tenu du dossier pré-clinique, il a pu être déterminé que la prise quotidienne de PYLERA en clinique était dans la gamme de doses considérées comme non toxiques, et que le programme clinique n'apportait pas de données qui sous-tendraient un risque accru d'encéphalopathies ou d'ostéoarthropathies associés à l'utilisation de ce médicament.

Le programme clinique mené de 1993 à 2010 avec PYLERA n'a pas mis en évidence de troubles neurologiques graves associés à son utilisation clinique. Par mesure de sécurité, l'encéphalopathie a été considérée comme un «risque potentiel important» dans le Plan de Gestion des Risques.

Il peut être conclu à l'absence d'alerte sur la neuro-toxicité du bismuth avec PYLERA que ce soit au travers des études de ce dossier ou dans le suivi post-commercialisation aux Etats-Unis.

Compte tenu de l'état des connaissances sur la toxicité de reproduction des composants de PYLERA, PYLERA est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. L'influence d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'exposition de PYLERA n'a pas été évaluée, bien que l'exposition au métronidazole et au chlorhydrate de tétracycline ait été étudiée Aussi, En raison de l'absence de données spécifiques disponibles avec l'association PYLERA, PYLERA est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique.

PYLERA n'est pas indiqué dans la population pédiatrique. Il y a une contre-indication chez l'enfant de moins de 12 ans liée à la tétracycline, et par ailleurs il n'y a pas de donnée spécifique d'utilisation de PYLERA chez l'enfant et l'adolescent. D'où au total une contre-indication de PYLERA chez les enfants de moins de 12 ans et une utilisation déconseillée chez l'adolescent de 12 à 18 ans.

Plan de gestion des risques

Le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA a fourni une synthèse résumant les préoccupations en termes de sécurité d'emploi de la spécialité PYLERA et les actions planifiées de pharmacovigilance avec notamment des études à mener en post-AMM (cf ci-après).

4. DISCUSSION

4.1 CONTEXTE ET BESOIN MEDICAL

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 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 taux 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 charge des infections à *H.pylori* (2006) mentionne l'intérêt d'une quadrithérapie incluant le bismuth comme option thérapeutique.

L'association de 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 traitement de 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 sous-citrate de bismuth potassique (PYLERA 1 680 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 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).

4.2 EVALUATION DU DOSSIER FOURNI

La corrélation de l'infection due à *Helicobacter pylori* (HP) et des pathologies sévères gastro-intestinales, de même que le bénéfice d'une éradication de HP à long terme, sont bien établis.

Le potentiel d'éradication de *H. pylori* de chaque composant de l'association fixe pris de façon combinée est bien documenté dans la littérature. L'extrapolation de ces résultats pour documenter l'efficacité de PYLERA a été admise. Les études menées par le laboratoire AXCAN PHARMA SAS / APTALIS PHARMA montre que PYLERA associé à l'oméprazole est efficace dans l'éradication de *H. pylori*, avec une supériorité par rapport au traitement standard : sur la base d'une étude pivotale européenne multicentrique, randomisée en groupes parallèles, ouverte, menée chez 440 patients présentant une infection confirmée à HP, il a été montré un taux d'éradication à HP supérieur avec PYLERA+oméprazole pris pendant 10 jours comparativement à celui observé avec le traitement de référence (oméprazole + amoxicilline + clarithromycine) pris pendant 7 jours.

Le schéma d'administration de PYLERA nécessite 3 gélules par prise et 4 prises par jour, et ce accompagné de deux prises d'oméprazole par jour. L'évaluation de l'observance de ce traitement a été jugée satisfaisante. Sur la base des essais cliniques, le taux d'éradication observé avec PYLERA+oméprazole est moins dépendant de la résistance au métronidazole, comparativement au traitement comparateur OAC dont l'efficacité dépend de la résistance à la clarithromycine.

Tous les composants de PYLERA (le sous-citrate de bismuth potassique étant comparable au sous-citrate colloïdal de bismuth commercialisé en Europe) ont un profil de sécurité d'emploi connu.

La quadrithérapie sur les infections à *Helicobacter pylori* a été documentée depuis plusieurs années chez environ 2500 patients dans les différentes études disponibles comme dans les études publiées dans la littérature. Le profil de sécurité d'emploi de PYLERA+oméprazole évalué dans les essais cliniques est acceptable, les effets étant bénins et les principales différences par rapport au traitement comparateur OAC étant dues à la survenue de la décoloration des selles.

Une étude documentant le profil pharmacocinétique dans les conditions proposées d'administration du médicament (avec inhibiteur de la pompe à protons, prise de nourriture, traitement de dix jours) a montré que les concentrations plasmatiques élevées de bismuth sont observées transitoirement pendant le traitement. L'incidence plus élevée d'effets indésirables du système nerveux central concerne principalement l'apparition de maux de tête et de vertiges, mais ces effets ne peuvent pas être considérés comme sous-tendant une toxicité liée au bismuth.

Le rapport bénéfice-risque de PYLERA est considéré positif dans l'indication thérapeutique suivante : « *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* ».

Ce libellé est en phase avec les recommandations européennes « Points to consider on wording of Helicobacter pylori eradication therapy in selected SPC sections -CPMP/EWP/863/98» qui ne reconnaissent un intérêt thérapeutique d'éradication de HP que en cas d'ulcère ou d'antécédents d'ulcère.

Comme les données ne concernent que l'oméprazole et qu'aucune argumentation n'a été fournie dans ce dossier sur les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), seul l'oméprazole peut être reconnu pour être en association avec PYLERA et le libellé de l'indication ne peut donc faire que référence à cet IPP.

Le traitement recommandé est de 10 jours : 3 gélules de PYLERA 4 fois par jour, associé à 20mg d'oméprazole 2 fois par jour. La prise de PYLERA doit se faire avec la nourriture, y compris la dernière prise du soir, afin de limiter l'absorption du bismuth en raison du risque potentiel de neuro-toxicité.

Cette spécialité n'est indiquée que chez l'adulte, PYLERA ne pouvant pas être indiqué chez l'enfant et l'adolescent en l'absence de données, tout en sachant que l'Agence Européenne du Médicament a mis en exergue des problèmes de sécurité d'emploi probables en pédiatrie différant l'obligation de mener des études dans cette population.

Un ensemble de précautions d'utilisation ont été listées dans le libellé de l'AMM afin d'alerter le prescripteur et le patient de la survenue de risques potentiels liés à l'utilisation de PYLERA.

L'opinion positive donnée au niveau européen s'accompagne d'engagements sur des compléments d'évaluation à effectuer par le laboratoire et d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) incluant notamment une pharmacovigilance renforcée.

Les engagements demandés au laboratoire à l'issue de l'évaluation européenne sont les suivants :

Au plan pharmaceutique

Partie 3.2.P.8

Réalisation des études de photostabilité en condition d'utilisation, sur les gélules retirées de leur conditionnement primaire et exposés pendant 24 heures à la lumière artificielle comme mentionné dans la note explicative ICH Q1B.

Au plan non clinique

Risque Environnemental

- évaluer l'inhibition de la respiration sur boue activée du chlorhydrate de tétracycline et du métronidazole, en conformité avec les BPL et le protocole OECD 209.
- évaluer l'adsorption/désorption du chlorhydrate de tétracycline dans 2 types de boue d'épuration et dans 3 sols, en conformité avec les BPL et le protocole OECD 106.
- évaluer la transformation aérobie du chlorhydrate de tétracycline et du métronidazole dans les sédiments aquatiques, en conformité avec les BPL et le protocole OECD 308.
- évaluer des effets du chlorhydrate de tétracycline et du métronidazole sur l'inhibition de la croissance des algues, en conformité avec les BPL et le protocole OECD 201.
- évaluer la toxicité du chlorhydrate de tétracycline et du métronidazole aux premiers stades de la vie des poissons, en conformité avec les BPL et le protocole OECD 210
- déterminer la nécessité ou non d'évaluer le risque environnemental pour le chlorhydrate de tétracycline et/ou du métronidazole dans les compartiments terrestres (étude phase II niveau B). Un plan d'action devra être fourni si des études de phase II niveau B sont jugées nécessaires.

Au plan clinique

Système de pharmacovigilance

Soumission d'une mise à jour de la description détaillée du système de pharmacovigilance (aspects d'archivage).

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études complémentaires et activités de pharmacovigilance incluses dans le plan de gestion des risques (PGR).

En particulier, les études suivantes doivent être menées selon les protocoles suivants validés :

1. .une étude de pharmacocinétique du bismuth (étude Saphary), dont l'objectif principal est de vérifier le profil cinétique du bismuth et l'absence d'accumulation de bismuth chez les patients recevant PYLERA,
2. .une étude de surveillance *in vitro* de la résistance bactérienne, pour évaluer le taux de résistance d'isolats cliniques de *H.pylori* aux antibiotiques, pour suivre l'évolution de la sensibilité des souches au cours du temps, pour évaluer l'impact de l'évolution de la sensibilité des souches sur l'efficacité d'un traitement par PYLERA,
3. .une étude d'utilisation, pour décrire les usages de PYLERA en pratique réelle.

De plus, un programme de surveillance renforcée des atteintes neurologiques est prévu dans le cadre du PGR.

4.3 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE EN FRANCE

La spécialité PYLERA sera prescrite selon les règles de la prescription médicale obligatoire (Liste I) sans restriction des conditions de prescription et de délivrance, tenant compte :

- des données cliniques d'efficacité et de sécurité,
- du fait qu'il n'est pas anticipé que les généralistes initient d'emblée un traitement par PYLERA sans avoir la certitude diagnostic de HP,
- qu'une restriction aux spécialistes concernés ne pourrait être que source de complication du parcours de soins du patient, dans la mesure où les modalités de traitement sont clairement établies sur la base de diagnostic.

CONCLUSION

La spécialité PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg gélule, association fixe d'un sel de bismuth et de deux antibiotiques: sous-citrate de bismuth potassique (140 mg), tétracycline (125 mg), métronidazole (125 mg), déjà commercialisée aux USA, bénéficie maintenant d'une AMM en Europe.

En association avec un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole), cette spécialité indiquée dans l'éradication de *Helicobacter pylori* (HP) constitue une nouveauté thérapeutique en France par le principe de son association fixe de composants dans cette indication et la présence de certains constituants avec notamment un sel de bismuth.

Cette spécialité répond à un besoin médical permettant de disposer d'un nouveau traitement en réponse à l'évolution des résistances aux antibiotiques. Actuellement la prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte en France repose sur une association de deux antibiotiques et d'un inhibiteur de la pompe à protons, qui n'obtient que 70% de succès avec le traitement de première intention (clarithromycine + amoxicilline + inhibiteur de la pompe à protons) du fait de la résistance de *H. pylori* à la clarithromycine.

L'AMM octroyée à PYLERA est justifiée par le rapport bénéfice-risque jugé favorable principalement sur les résultats d'une étude clinique européenne pivotale. Les données d'efficacité montrent un taux d'éradication à HP supérieur avec PYLERA+oméprazole en comparaison au traitement de référence (oméprazole + amoxicilline + clarithromycine). Les données de sécurité d'emploi disponibles sont rassurantes (études du dossier, données post-marketing américaines, utilisation du bismuth colloïdal commercialisé dans d'autres pays d'Europe). Il est important de souligner des différences essentielles dans l'analyse du risque entre les sels de bismuth utilisés dans les années 70 et associés à une toxicité neurologique importante (encéphalopathie) et le PYLERA :

- faible quantité totale de sous-citrate de bismuth potassique administrée (PYLERA 1 680 mg/j versus 5 à 20 g/jour),
- courte durée de traitement (PYLERA 10 jours *versus* 4 semaines à 30 ans),
- type de sel différent du type de sel incriminé dans les encéphalopathies (i.e. sels insolubles).

Enfin, les données de sécurité d'emploi ne soulevant pas de problèmes majeurs aux Etats-Unis où PYLERA est commercialisé depuis mai 2007 sont de nature à encore contrebalancer les préoccupations issues de l'expérience de l'utilisation des sels de bismuth en France dans les années 70.

L'octroi d'AMM pour la spécialité PYLERA s'accompagne d'une surveillance renforcée, d'engagements du laboratoire à effectuer des compléments d'évaluation et d'un Plan de Gestion des Risques où figurent notamment des études à effectuer.

La mise à disposition de la spécialité PYLERA va faire revoir la stratégie nationale de prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori*, tout en soulignant que les études soumises dans ce dossier n'ont pas ciblé l'évaluation de PYLERA en cas d'échecs thérapeutiques, ni l'évaluation de PYLERA en cures successives de traitement.