

Conditions d'utilisation en vie réelle du Pylera® en France à partir des données de l'Assurance Maladie

P. Blin^{1,2}, M Rouyer^{1,2}, E. Guiard^{1,2}, F. Zerbib³, B. Diquet⁴, F. Megraud³, F. Tison³, A. Abouelfath^{1,2}, R. Lassalle^{1,2}, C. Droz-Perroteau^{1,2}, N. Moore^{1,5}

¹Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ²ADERA, Pessac, France – ³CHU de Bordeaux, Bordeaux, France – ⁴CHU d'Angers, Angers, France – ⁵INSERM U1219, Bordeaux, France

Résumé

Introduction : Le Pylera®, trithérapie de bismuth, métronidazole et tétracycline, en association à l'oméprazole, est indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. 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 bismuth a été retiré du marché en France en 1975 pour un risque d'encéphalopathie. Aussi, lors de l'autorisation de mise sur le marché, l'ANSM a demandé la mise en place d'études de sécurité post-marketing sur trois ans incluant une étude des conditions d'utilisation de ce médicament à partir des données de l'Assurance Maladie, avec pour objectif principal d'évaluer le mésusage du Pylera®.

Patients et Méthodes : Etude de cohorte de patients avec une 1^{ère} délivrance de Pylera® (date index) entre le 1^{er} avril 2013 et le 30 avril 2014 dans l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires), un échantillon permanent représentatif au 1/97^{ème} de la base nationale de l'Assurance Maladie et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), avec un historique et un suivi de 12 mois à partir de la date index. Le critère de mésusage était défini par la délivrance de plus d'une boîte de Pylera® à la date index ou d'une délivrance de Pylera® sans test diagnostique spécifique dans l'année précédant la date index.

Résultats : Un total de 540 patients a eu au moins une délivrance de Pylera® dont les caractéristiques générales étaient : âge moyen de 53 ans (15 % de plus de 70 ans, 1 % d'adolescents entre 12 et 18 ans), 44 % d'hommes, 30 % avec au moins une affection longue-durée (ALD) et 18 % déjà traités dans les 12 mois précédents pour une éradication de *H. pylori*. Les principaux prescripteurs de Pylera® étaient les gastro-entérologues ou médecins hospitaliers (61 %), suivis par les médecins généralistes (30 %). Un inhibiteur de la pompe à protons était co-délivré dans 93 % des cas, principalement l'oméprazole (65 %), suivi de l'esoméprazole (17 %). Neuf patients (2 %) avaient une insuffisance hépatique ou rénale et une patiente était enceinte. Cinquante-neuf patients (11 %) avaient au moins un critère de mésusage : 10 patients (2 %) avec une délivrance le même jour de plus d'une boîte de Pylera® (7 patients avec 2 boîtes, 2 avec 3 boîtes, et 1 avec 4 boîtes), et 49 patients (9 %) sans test à l'urée ou une endoscopie dans l'année précédente. En tenant compte de la sérologie comme test diagnostique, le nombre de patients avec un critère de mésusage diminue de 59 patients (11 %) à 51 patients (9 %). Pendant les 12 mois de suivi, 45 patients (8 %) ont eu une nouvelle délivrance de traitements pour éradiquer *H. pylori*, dont 17 patients dans les 3 mois suivant la date index.

Conclusion : Cette étude basée sur les données de remboursement de soins en France, montre un mésusage du Pylera® pour un peu plus de 10 % des patients, essentiellement une absence de test de diagnostic avant l'initiation du traitement, et la délivrance de plusieurs boîtes de Pylera® pour 2 % des patients. A cela s'ajoute quelques patients avec des contre-indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, insuffisance rénale, insuffisance hépatique et grossesse. Les 8 % de patients qui ont eu une nouvelle délivrance dans l'année d'un traitement pour éradiquer *H. pylori* sont dans la borne basse des 10 % et 30 % de taux d'échec d'éradication de l'infection à *H. pylori* décrit dans la littérature en France.

Contexte

- **Pylera®** : triple association bismuth, métronidazole et tétracycline, pour l'éradication de *Helicobacter Pylori* (*H. 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*.
- **AMM** le 10 avril 2013.
- **Le bismuth a été retiré du marché** en France en 1975 pour un **risque d'encéphalopathie**.
- Compte-tenu de ce potentiel risque d'encéphalopathies bismuthiques, lors de l'autorisation de mise sur le marché du Pylera®, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) a demandé la mise en place d'études de sécurité post-marketing sur trois ans incluant une **étude sur l'utilisation du Pylera® en vie réelle à partir des données de l'Assurance Maladie**.

Objectifs

- **Objectif principal :** Evaluer le mésusage du Pylera® en France.
- **Objectifs secondaires :**
 - ✓ Décrire les caractéristiques des patients consommant du Pylera®,
 - ✓ Décrire les nouvelles prescriptions d'un traitement spécifique pour éradiquer *H. pylori* (indicateur ou proxy pour évaluer l'échec au traitement).

Méthode

- **Cohorte** de patients ayant une 1^{ère} délivrance de Pylera® entre le 1^{er} avril 2013 et le 30 avril 2014 (date index).
- **Source de données :** **Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)**, échantillon permanent représentatif au 1/97^{ème} de la base nationale de l'Assurance Maladie et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).
- **Historique et suivi de 12 mois** avant et après la date index.
- **Critère de mésusage :** délivrance de plus d'une boîte de Pylera® à la date index ou d'une délivrance de Pylera® sans test diagnostique spécifique (test respiratoire à l'urée ou endoscopie) dans l'année précédant la date index.
- Analyse statistique descriptive et intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) selon la méthode de Clopper-Pearson.

Conflits d'intérêts des auteurs

Frank ZERBIB	MEDTRONIC, SHIRE, TAKEDA, SANDHILL Scientific, ALLERGAN, RECKITT-BENCKISER, BIOCOCODEX, MAYOLY SPINDLER, VIFOR PHARMA, MENARINI, COLOPLAST, ACTELION, ABBVIE, BIOGARAN
Bertrand DIQUET, François TISON	Aucun
François MEGRAUD,	APTALIS, BIOMERIEUX
Nicholas MOORE	APTALIS, CELGENE, JANSSEN, MERCK, MSD, NOVARTIS ONCOLOGIE, PFIZER, ROCHE, SANOFI, VIFOR PHARMA, IPSEN PHARMA
Patrick BLIN	APTALIS, JANSSEN, LILLY, MSD, ROCHE, SANOFI, VIFOR PHARMA
Auteurs INSERM CIC Bordeaux CIC 1401, Adera (Plateforme Bordeaux PharmacoEpi BPE)	APTALIS, JANSSEN, MERCK, NOVARTIS ONCOLOGIE, SANOFI, VIFOR PHARMA La plateforme BPE INSERM CIC 1401 a reçu des fonds de recherche et des subventions inconditionnelles des industriels pharmaceutiques qui ont contribué indistinctement aux salaires de ses employés.

Résultats

• Caractéristiques de la cohorte Pylera® :

- ✓ Entre avril 2013 et avril 2014, 540 patients ayant au moins une délivrance de Pylera® ont été identifiés dans l'EGB.
- ✓ Les caractéristiques de ces patients figurent dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients

	Patients sous Pylera® n = 540
Homme, n (%)	240 (44,4)
Age à la date index (en année)	
Moyenne (± écart-type)	53,0 (15,5)
[Min ; Max]	[14,0;93,0]
Age à la date index (en catégories), n (%)	
< 12 ans	-
[12 - 18[ans	3 (0,6)
[18 - 90[ans	536 (99,2)
≥ 90 ans	1 (0,2)
Femme enceinte ou allaitante, n (%)	1 (0,2)
Patients avec insuffisance rénale ou hépatique, n (%)	9 (1,7)
Au moins une ALD¹ déclarée ou en cours (dans les 12 mois précédant la date index), n (%)	161 (29,8)
Diabète de type 1 et diabète de type 2	59 (10,9)
Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique	44 (8,1)
Psychose, trouble grave de la personnalité, arriération mentale	22 (4,1)
Hypertension artérielle sévère	17 (3,1)
Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves ; cardiopathies congénitales graves	16 (3,0)
Maladie coronarienne	15 (2,8)
Insuffisance respiratoire chronique grave	10 (1,9)
ALD non listée	8 (1,5)
Au moins un traitement pour une infection à <i>H. pylori</i> (dans les 12 mois précédant la date index), n (%)	8,0 (3,3)
Au moins un test à l'urée ou une endoscopie (dans les 12 mois précédant la date index), n (%)	491 (90,9)
Au moins un test à l'urée, un test de sérologie ou une endoscopie (dans les 12 mois précédant la date index), n (%)	499 (92,4)
Au moins un IPP² prescrit de façon concomitante au Pylera®	504 (96,0)
Oméprazole	342 (65,1)
Esoméprazole	89 (17,0)
Pantoprazole	49 (9,3)
Rabéprazole	25 (4,8)
Lansoprazole	14 (2,7)
Spécialité des prescripteurs de Pylera® à la date index, n (%)	
Gastro-entérologues and hépatologues	243 (45,0)
Médecins généralistes	160 (29,6)
Praticiens hospitaliers (spécialité indéterminée)	84 (15,6)
Chirurgiens	4 (0,7)
Spécialité inconnue ou autre	49 (9,1)

¹ALD : Affection de Longue Durée ; ²IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

• Conditions d'utilisation du Pylera® :

- ✓ A la date index, 59 patients (11 %) présentaient un critère de mésusage dont la majorité (83%) correspondait à des patients sans test à l'urée ou d'endoscopie dans l'année précédant la 1^{ère} délivrance de Pylera®.
- ✓ En considérant le test sérologique comme un test diagnostique, le nombre de patients en mésusage diminue de 59 à 51 patients, soit 9 % (Tableau 2).

Tableau 2. Bon usage et mésusage du Pylera® à la date index

	Patients sous Pylera® n = 540	95 % IC ¹
Bon usage, n (%)	481 (89,1)	[86,4; 91,7]
Mésusage, n (%)	59 (10,9)	[8,3; 13,6]
Délivrance de plus d'une boîte de Pylera® à la date index, n (%)	10 (1,9)	-
2 boîtes	7 (1,3)	-
3 boîtes	2 (0,4)	-
4 boîtes	1 (0,2)	-
Absence de test à l'urée ou d'endoscopie réalisé dans les 12 mois précédant la date index, n (%)	49 (9,1)	-
Bon usage (incluant la réalisation d'un test de sérologie), n (%)	489 (90,6)	[88,1; 93,0]
Mésusage (incluant la réalisation d'un test de sérologie), n (%)	51 (9,4)	[7,0; 11,9]
Délivrance de plus d'une boîte de Pylera® à la date index, n (%)	10 (1,9)	-
Absence de test à l'urée, de sérologie ou d'endoscopie réalisé dans les 12 mois précédant la date index, n (%)	41 (7,6)	-

¹Intervalle de confiance de Clopper-Pearson exact à 95 %

• Nouvelle prescription d'un traitement pour éradiquer *H. pylori* :

- ✓ Une délivrance d'une seconde boîte de Pylera® ou d'un autre traitement pour éradiquer *H. pylori* dans les 12 mois après la 1^{ère} délivrance du Pylera®, indicateur d'un échec au traitement, a été observé chez 45 patients (8 %), dont plus d'un tiers (17 sur 45) dans les 3 premiers mois (Tableau 3).

Tableau 3. Nouvelle prescription d'un traitement pour éradiquer *H. pylori* dans les 12 mois de suivi

	Période de traitement n = 540	10 jours de suivi post-traitement n = 540	1 mois de suivi post-traitement n = 540	3 mois de suivi post-traitement n = 540	1 an de suivi post-traitement n = 540	1 an de suivi post-traitement après date index n = 540
Nouvelle prescription pour éradiquer <i>H. pylori</i>, n (%)	3 (0,6)	3 (0,6)	6 (1,1)	17 (3,1)	42 (7,8)	45 (8,3)
[95% IC] ¹	[0,1; 1,6]	[0,1; 1,6]	[0,4; 2,4]	[1,7; 4,6]	[5,5; 10,0]	[6,0; 10,7]

¹Intervalle de confiance de Clopper-Pearson exact à 95 %

Conclusion

- **Selon les données de remboursement de soins en France, le mésusage du Pylera® concerne environ 10 % des patients, et principalement en raison de l'absence de test diagnostique avant initiation du Pylera®.**
- **2 % des patients présentent au moins une contre-indication (insuffisance rénale ou hépatique, grossesse).**
- **8 % de patients ont eu une nouvelle prescription dans l'année d'un traitement pour éradiquer *H. pylori*, soit un taux d'échec probable proche de la borne basse des 10 % à 30 % de taux d'échec d'éradication de cette infection décrit dans la littérature en France.**