

Etude pharmacocinétique et de sécurité du Pylera[®] en pratique courante en France Etude SAPHARY



~

P. Blin^a, B. Lelièvre^b, M. Rouyer^a, F. Zerbib^c, B. Diquet^b, F. Megraud^c, F. Tison^c, E. Guiard^a,
E. Bignon^a, V. Barbet^a, R. Lassalle^a, C. Droz-Perroteau^a, N. Moore^d

^aBordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux ; ^bCHU d'Angers ; ^cCHU de Bordeaux ;
^dBordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, INSERM U1219, Université de Bordeaux

Sponsor : Laboratoires Aptalis, filiale d'Allergan Plc.

Déclaration des liens d'intérêt

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

Contexte de l'étude SAPHARY

- **Pylera**, association bismuth (subcitrale), métronidazole et tétracycline, indiqué *en association à l'oméprazole, 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* »
- **Risque d'encéphalopathie liée au bismuth** : Retrait du bismuth en France en 1975
- **ANSM** : mise en place d'un programme de **surveillance post-marketing** avec une étude pharmacocinétique du bismuth chez des patients traités par Pylera en vie réelle

Objectifs

- **Objectif principal**

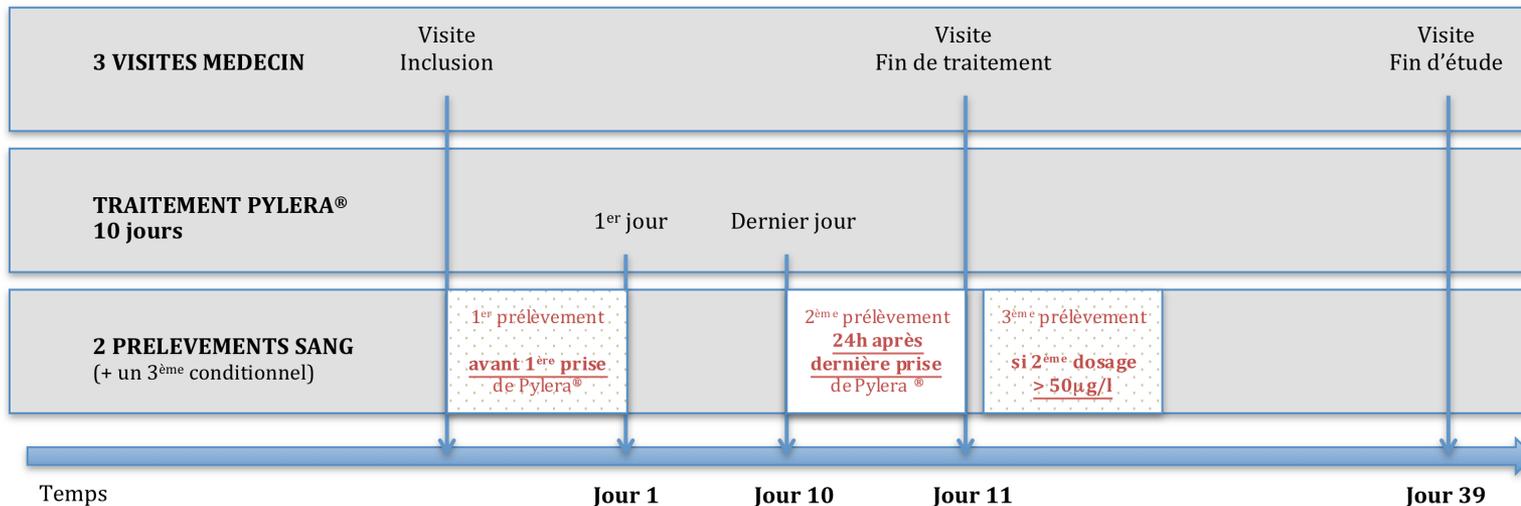
- Vérifier l'absence d'accumulation de bismuth chez les patients traités par Pylera en vie réelle

- **Objectifs secondaires**

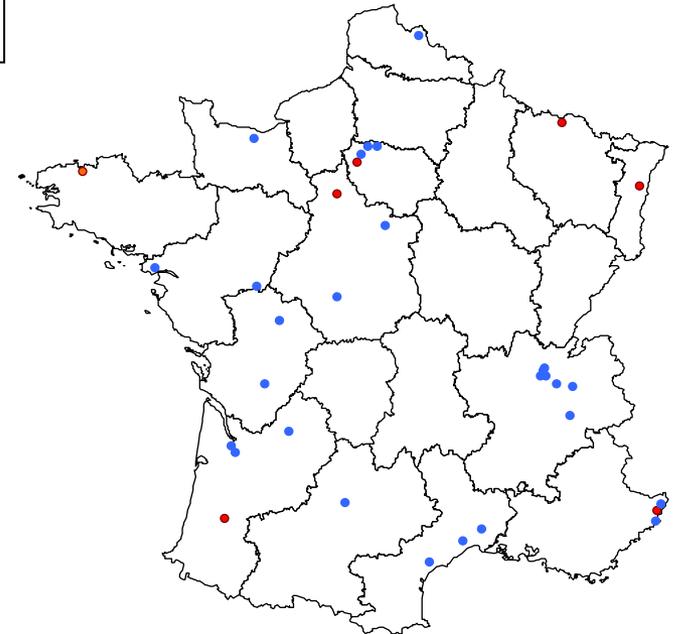
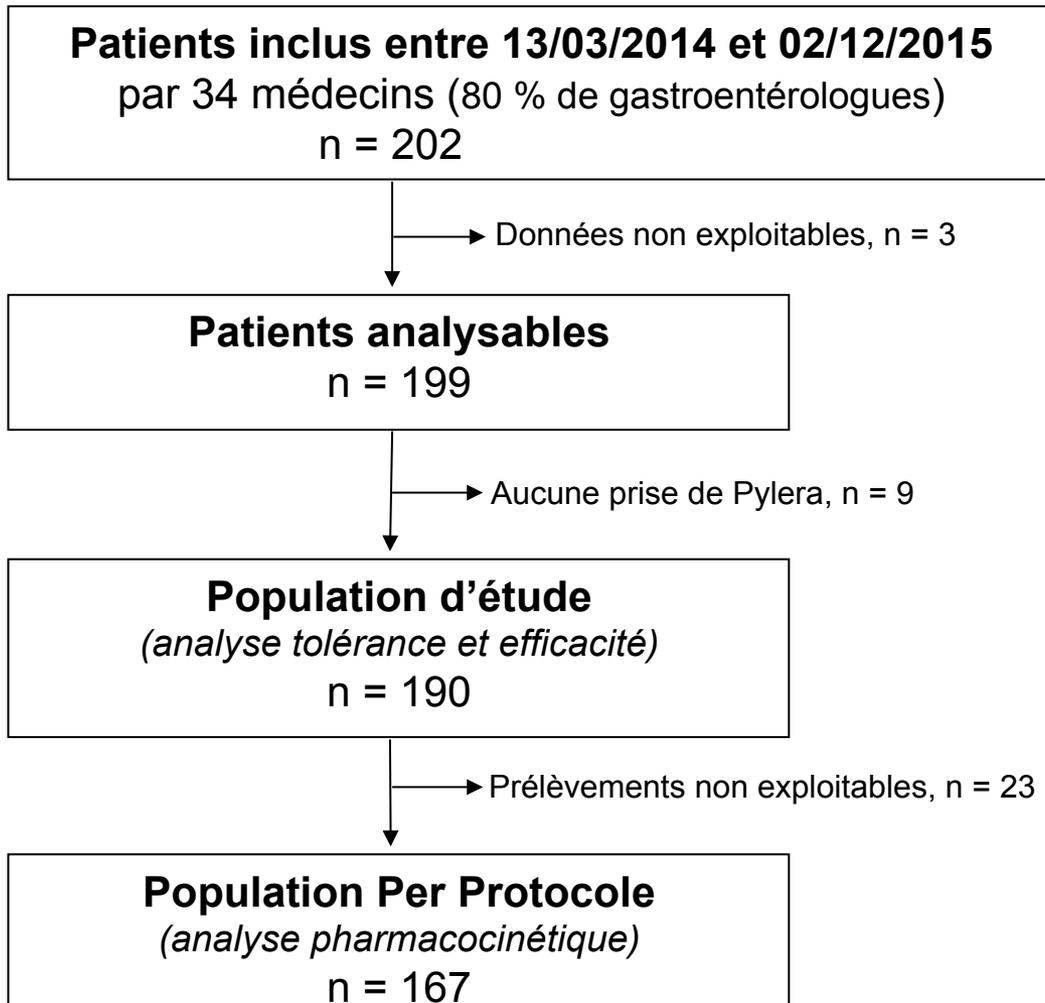
- Evaluer le profil de tolérance des patients traités
- Evaluer l'efficacité en vie réelle du traitement

Méthode

- Cohorte de **patients adultes traités par Pylera**
 - Inclus et suivis par des gastro-entérologues et des MG
 - 3 visites, consentement éclairé
 - 2 prélèvements sanguins (avant et après prise de Pylera) +
3^{ème} prélèvement optionnel en cas de 2^{ème} dosage [Bi] > 50 µg/L,
 - Laboratoire centralisé



Population étudiée



- Spécialistes gastro-entérologues
- Médecins généralistes

Caractéristiques initiales des patients et conditions d'utilisation du Pylera

	Population d'étude n= 190	Population Per Protocole n = 167
Homme, n (%)	88 (46,3)	73 (43,7)
Age moyen, ans (\pm écart-type)	53,4 (14,3)	54,2 (14,1)
Traitements antérieurs prescrits pour éradication de <i>H. pylori</i>, n (%)	44 (23,2)	40 (24,0)
\geq un IPP prescrit ou en cours à l'inclusion, n (%)	190 (100,0)	167 (100,0)
IPP prescrit ou en cours à l'inclusion*, n (%)		
Oméprazole	132 (69,5)	117 (70,1)
Esoméprazole	34 (17,9)	29 (17,4)
Pantoprazole	13 (6,8)	10 (6,0)
Lansoprazole	6 (3,2)	6 (3,6)
Rabéprazole	6 (3,2)	6 (3,6)

IPP=inhibiteur de la pompe à proton

* parmi les patients ayant un IPP prescrit ou en cours à l'inclusion

Concentration de bismuth [Bi] sang total

	Population Per Protocole n = 167	
	Avant traitement	Après traitement
[Bi] sang total en µg/L en classes, n (%)		
Données manquantes	1 (0,6)	3 (1,8)
[Bi] sang total < 1,2 µg/L	166 (99,4)	2 (1,2)
[Bi] sang total [1,2 µg/L ; 50,0 µg/L]		160 (95,8)
[Bi] sang total > 50,0 µg/L		2 (1,2)
[Bi] sang total en µg/L		
Effectif (manquants)		163 (4)
Médiane		15,4
[p25% - p75%]		[11,2;21,7]
[Min – Max]		[0,0;56,0]

Caractéristiques des patients avec concentration en bismuth > 50µg/L

	Patient 1	Patient 2
Données cliniques		
Sexe	Masculin	Féminin
Age en année	82	83
Poids en kg	62	45
Indice de masse corporelle en kg/m ²	< 25	< 25
Traitements antérieurs pour éradication de <i>H. pylori</i>	aucun	1 ligne
Evénements indésirables neurologiques durant la période d'étude	aucun	Troubles de la mémoire*
Données pharmacocinétiques		
[Bi] sang total après prise de Pylera (2 ^{ème} prélèvement sanguin) en µg/L	50,9	56,0
[Bi] sang total au 3 ^{ème} prélèvement sanguin en µg/L	37,7	25,9
Temps estimé pour revenir [Bi] sang total < 50 µg/L en heures	9,9	50,0
Intervalle de temps entre 2 ^{ème} et 3 ^{ème} prélèvement sanguin en heures	167,0	340,0

* du 2^{ème} au 10^{ème} jour de prise de Pylera

Tolérance au Pylera

	Population d'étude, n = 190	
	EI Neurologiques	EI Non neurologiques
≥ 1 EI, n (%)	37 (19,5)	45 (23,7)
≥ 1 EI relié au traitement, n (%)	35 (18,4)	40 (21,1)
≥ 1 EI grave, n (%)	0	0
Nombre total d'EI	55	72

Tolérance au Pylera

	Population d'étude n = 190	
EI neurologiques (fréquence >1%), n (%)		
Céphalées	11	(5,8)
Troubles du sommeil	7	(3,7)
Dysgueusie	5	(2,6)
Vertige	4	(2,1)
Troubles de l'humeur	3	(1,6)
Difficultés de concentration	2	(1,1)
Ralentissement de l'idéation	2	(1,1)
Sensation vertigineuse	2	(1,1)
Dysarthrie	2	(1,1)
Troubles de la mémoire	2	(1,1)
Somnolence	2	(1,1)
EI non neurologiques , (fréquence >1%), n (%)		
Troubles de la fonction digestive	33	(17,4)
Asthénie	13	(6,8)
Infections et infestations	4	(2,1)
Chromaturie	3	(1,6)
Oedème de la face	2	(1,1)
Autre	9	(4,7)

« Efficacité » du Pylera

	Population d'étude n = 190	
Test diagnostic positif à <i>H. pylori</i>, n (%)		
Avant prescription de Pylera		
Non fait	5	(2,6)
Oui	185	(97,4)
Eradication de <i>H. pylori</i>		
Indéterminée*	46	(24,2)
Non	10	(5,3)
Oui	134	(70,5)
[IC 95 %]	[64,0 ; 77,0]	

* "indéterminée" si :

- aucun test réalisé, ou résultats des tests non disponibles
- ou tous tests réalisés moins de 28 jours après la fin du traitement par Pylera
- ou seulement test de sérologie positif en fin d'étude

Discussion

- **Avantages de l'étude SAPHARY**

- Biais d'information minimisé : dosage du bismuth centralisé (*laboratoire central référent agréé pour ces dosages spécifiques*)

- **Limites de l'étude SAPHARY**

- Contraintes d'échantillons sanguins + suivi des patients : médecins hospitaliers plus familiers aux essais cliniques et BPC
- Représentativité ?
 - 80% des prescripteurs étaient gastroentérologues contre 61% d'après l'EGB (échantillon au 1/97^{ème} du SNIIRAM)
 - ***cf. poster JFHOD n°158, résumé n°4929 : « Conditions d'utilisation en vie réelle du Pylera® en France à partir des données de l'Assurance Maladie »***

Conclusion

- **Accumulation de bismuth > 50µg/L**
≈ 1 % des patients, sans effet neurologique grave ni symptôme d'encéphalopathie
- **Tolérance : profil en pratique courante similaire au RCP**
 - 20 % des patients avec EI neurologiques non graves
 - 24 % des patients avec EI non-neurologiques, principalement digestifs (17 %) et non graves
- **« Efficacité » en vie réelle : taux d'éradication de *H. pylori* d'au moins 71%, similaire à celui de la littérature**



Remerciements

- **Comité scientifique**
Pr B. Diquet, Pharmacologue (CHU d'Angers), Pr F. Mégraud, Bactériologiste (CHU de Bordeaux), Pr F. Tison, Neurologue (CHU de Bordeaux), Pr F. Zerbib, Gastroentérologue (CHU de Bordeaux)
- **Laboratoire centralisé référent pour les dosages de bismuth : laboratoire de Pharmacologie, CHU d'Angers**
Pr B. Diquet, B. Lelièvre
- **Centre coordinateur : Plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie, Bordeaux Pharmacology Epidemiology, Service de pharmacologie médicale de Bordeaux**
Pr N. Moore, Dr P. Blin, Responsable scientifique
C. Droz-Perroteau, Directrice des opérations
M. Rouyer, Chef de projet
E. Guiard, S. Lamarque, Chef de projet adjoint
E. Bignon, H. Maïzi, Chargé d'étude
T. Debelle, N. Douina, S. Georgevail, J. Lahaye, E. Laheranne-Martinez, S. Saint-Marc, Attaché de recherche en pharmaco-épidémiologie
A. Arnaiz, S. Icart, Agent administratif
R. Lassalle, Responsable statistique et data-management
V. Barbet, MA. Bernard, C. Lacueille, S. Lorrain, Statisticien
S. Pichard, Data-manager
P. Bouex, L. Liège, Responsable informatique
J. Dupont, R. Sylvestre, Gestionnaire de base de données
- **Sponsor : Laboratoires Aptalis, filiale d'Allergan Plc.**