



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**

**04 janvier 2006**

**MINIRINMELT 60 microgrammes, lyophilisat oral**

B/30 (CIP : 369 310-4) B/100 (CIP : 369 311-0)

**MINIRINMELT 120 microgrammes, lyophilisat oral**

B/30 (CIP : 369 313-3) B/100 (CIP:369 315-6)

**MINIRINMELT 240 microgrammes, lyophilisat oral**

B/30 (CIP : 369 317-9) B/100 (CIP: 369 318-5)

**Laboratoire FERRING SAS**

Liste II

desmopressine

Date de l'AMM : : 08/08/2005

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

desmopressine

### 1.2. Originalité

Lyophilisat oral

### 1.3. Indication

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez le sujet âgé de plus de 6 ans et après élimination d'une pathologie organique sous jacente. La durée du traitement est limitée à 6 mois.
- Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne.

### 1.4. Posologie

La posologie doit être adaptée à chaque patient.

Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :

Le traitement peut débuter par une dose de 60 µg 3 fois par jour administrée par voie sublinguale, puis le dosage est ajusté en fonction de la diurèse du patient. Les doses usuelles varient entre 120 µg et 720 µg par jour et, pour la majorité des patients, la posologie optimale se situe entre 60 µg et 120 µg 3 fois par jour, par voie sublinguale.

Enurésie nocturne isolée :

La posologie journalière peut débuter par une dose de 120 µg par jour, puis augmenter progressivement jusqu'à 360 µg. Le traitement doit être pris en prise unique le soir, par voie sublinguale.

Nycturie associée à une polyurie nocturne :

La posologie est adaptée à la susceptibilité individuelle en fonction de l'efficacité et des effets indésirables. La posologie est établie progressivement en commençant par une dose de 60 µg par jour puis augmentée à 120 µg par jour si la dose s'avère insuffisante, puis à 240 µg par jour.

Il est préférable d'augmenter la posologie par palier hebdomadaire.

Le traitement doit être absorbé en une prise unique le soir au coucher.

Il est essentiel de restreindre les apports de liquides.

En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une « rétention hydrique » ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, augmentation du poids corporel, et convulsions dans les cas sévères), le traitement doit être interrompu. Lors de la reprise du traitement, la restriction hydrique doit être plus stricte (voir rubrique 4.4).

Si l'effet clinique souhaité n'est pas obtenu dans les 4 semaines suivant la détermination de la dose optimale, le traitement doit être interrompu.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004 :

H : Hormones systémiques sauf sexuelles  
O1 : Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues  
B : Hormones de la post-hypophyse  
A : Vasopressine et analogues  
O2 : Desmopressine

## **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :**

Spécialités à base de desmopressine ayant les mêmes indications : MINIRIN 0,1 mg et 0,2 mg, comprimés.

## **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

En fonction de l'indication

### **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

L'AMM de MINIRINMELT repose sur une étude de recherche de dose chez des enfants de 6 à 12 ans présentant une énurésie nocturne (étude FE992026 CS006) et sur une étude de bioéquivalence avec les formes comprimés. L'exposition au principe actif est similaire entre les deux formulations :

- MINIRINMELT 60 microgrammes est équivalent à MINIRIN 0,1 mg
- MINIRINMELT 120 microgrammes est équivalent à MINIRIN 0,2 mg
- MINIRINMELT 240 microgrammes est équivalent à 2 cps de MINIRIN 0,2 mg.

### **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

#### **4.1. Service médical rendu**

##### Diabète insipide

L'affection concernée par ces spécialités engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique

Ces spécialités sont un médicament de première intention

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à la desmopressine.

Impact en santé publique :

Le diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible est une pathologie grave mais peu fréquente. Aussi, en termes de santé publique, le fardeau de la maladie est faible.

Le besoin thérapeutique est déjà couvert par les autres présentations de la desmopressine, comprimés et solution endonasale.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité avec la forme lyophilisat oral de la desmopressine par rapport à la forme comprimé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités MINIRINMELT dans cette indication.

Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités dans cette indication est important

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important

##### Enurésie nocturne

L'affection concernée par ces spécialités peut se caractériser par une dégradation de la qualité de vie

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique

Ces spécialités sont un médicament de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques, la desmopressine sous forme de comprimés.

Impact en santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'énurésie nocturne chez l'enfant de plus de 6 ans est faible.

Il existe un besoin faible de santé publique, couvert en grande partie par les formes comprimées de la desmopressine et les autres moyens thérapeutiques.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie avec la forme lyophilisat oral de la desmopressine par rapport à la forme comprimé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités MINIRINMELT dans cette indication.

Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités dans cette indication est important

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important

#### Nycturie associée à une polyurie nocturne

L'association nycturie / polyurie est une symptomatologie rencontrée le plus souvent chez les personnes âgées de plus de 65 ans (chez qui le médicament n'a pas d'indication).

Lorsqu'elle est importante, elle s'accompagne d'une dégradation de la qualité de vie.

Ce traitement pourrait être un médicament à visée symptomatique

Compte tenu d'une efficacité modeste et de l'importance des effets indésirables, la Commission a considéré que la place dans la stratégie thérapeutique est marginale.

Intérêt en santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la nycturie associée à une polyurie nocturne chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, est indéterminé.

Compte tenu de ce fait, il est impossible de déterminer l'existence d'un besoin de santé publique.

Au vue des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes d'amélioration de la qualité de vie.

La transposabilité des résultats des études cliniques n'est pas assurée compte-tenu de la difficulté du repérage des patients qui bénéficieraient le plus du traitement et d'un risque de mésusage du médicament (utilisation chez l'adulte âgé de plus de 65 ans).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités MINIRINMELT dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ce médicament dans cette indication est mal établi.

Le service médical rendu par ce médicament dans cette indication est insuffisant.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans les indications diabète insipide et énurésie, ces spécialités sous forme de lyophilisat oral n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la forme en comprimés.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

##### Diabète insipide

En contexte aigu, au cours duquel les pertes en eau sont très importantes, la vasopressine aqueuse qui a une faible durée d'action permet le contrôle soigneux des patients.

Dans la phase chronique, l'acétate de desmopressine est l'agent de choix. Il a une durée d'action prolongée et n'a pas d'effet vasoconstricteur significatif.

Dans certaines formes de diabète insipide partiel, certains médicaments qui potentialisent la libération d'ADH (chlorpropamide, clofibrate, carbamazépine) peuvent être utilisés mais il faut le plus souvent les combiner à un traitement hormonal.

### Enurésie nocturne

Selon l'avis d'inscription du 30 mai 2001, l'utilisation du MINIRIN se fera dans le cadre d'une prise en charge globale de l'énurésie (comportementale et psychologique notamment) chez l'enfant.

### Nycturie associée à une polyurie nocturne

L'association nycturie / polyurie nocturne peut s'observer au cours de plusieurs pathologies dont certaines sont des contre-indications à la desmopressine. Cette symptomatologie est par ailleurs rencontrée le plus souvent chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

La desmopressine serait, dans cette indication, un traitement symptomatique. En raison du caractère limité des données dans la population de moins de 65 ans présentant une nycturie/polyurie et du risque d'hyponatrémie, l'utilisation de ce médicament dans cette indication n'est pas recommandée.

## **4.4. Population cible**

### Diabète insipide

Le diabète insipide central est une pathologie rare. Sa prévalence dans la population peut être estimée entre 3 000 à 4 000 cas en France (avis d'expert).

### Enurésie nocturne

La population cible est constituée par les enfants de plus de 6 ans ayant une énurésie primaire.

Selon l'ANAES (ANAES, 2003), la prévalence de l'énurésie diminue avec l'âge ; le taux de rémission spontanée serait de l'ordre de 15 % par an entre 5 et 10 ans. Selon la même source, sa fréquence est de 4 à 8% parmi les enfants âgés de 7 à 8 ans et de 2 à 3% durant l'adolescence.

En prenant en compte ces données et le nombre d'enfants de plus de 6 ans (source : INED), on peut estimer la population cible de MINIRINMELT dans cette indication entre 150 000 et 400 000 enfants.

N.B. La nouvelle forme en lyophilisat oral n'est pas susceptible de changer la population cible de la desmopressine dans ces deux indications.

## **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour dans les indications diabète insipide et énurésie.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication nycturie avec polyurie.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%