



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. DITROPAN – Extension d'indication

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui l'intérêt thérapeutique de DITROPAN, l'oxybutynine qui est un antispasmodique urinaire de type anticholinergique. Les indications sont les suivantes : chez les patients de plus de cinq ans dans l'énurésie nocturne que [REDACTED] va présenter qui relève d'une extension d'indication et chez l'adulte et l'enfant de plus de cinq ans dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'une hyperactivité détrusoriale neurogène que nous allons abréger HBI et HDN dans la suite qui entre dans le cadre d'un renouvellement d'inscription. La Commission ne s'est jamais prononcée chez l'enfant dans ces indications.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour l'extension d'indication dans l'énurésie, le libellé d'indication est le suivant : l'enfant de plus de cinq ans est concerné pour parler d'énurésie nocturne. Cela doit être associé à une hyperactivité du détrusor. DITROPAN est préconisé, selon l'AMM, en association avec une thérapie non médicamenteuse et en cas d'échec d'un autre traitement (en pratique, la desmopressine).

Pourquoi c'est une extension d'indication ? Initialement, le produit avait pour indication l'énurésie lorsque le contexte clinique témoigne d'une immaturité vésicale, avec présence de troubles urinaires diurnes. Suite à une harmonisation européenne, le libellé d'indication de DITROPAN a été revu pour toutes ces indications notamment l'énurésie. Désormais, c'est l'indication que j'ai indiquée qui est valable.

Pour rappel, en juin 2013, la Commission avait réévalué le service médical rendu des anticholinergiques dans les indications hyperactivité vésicale idiopathique et neurologique. À l'occasion de cette réévaluation, elle s'est prononcée chez l'adulte mais pas chez l'enfant. Nous avons demandé au laboratoire un dossier pour être en mesure d'évaluer l'intérêt thérapeutique dans cette indication.

La posologie préconisée chez l'enfant varie de 2,5 mg à 5 mg en fonction de l'âge. Sur le besoin médical, l'énurésie nocturne est un symptôme. Il s'agit de mictions normales et involontaires survenant pendant le sommeil chez un enfant d'au moins cinq ans, sachant qu'il ne doit pas y avoir de lésion organique urinaire ni neurologique.

Sur les objectifs de la prise en charge, l'objectif est d'accélérer la disparition des symptômes et de réduire le retentissement personnel, familial et social, qui peut parfois être lourd. L'énurésie nocturne disparaît spontanément dans la littérature avec des taux de guérison de l'ordre de 15 % par an.

Les enfants de plus de six ans et plus de trois épisodes d'énurésie par semaine, quand ils sont motivés (comme le précisaient les recommandations), relèvent d'une prise en charge médicale.

Les premières mesures mises en œuvre sont des mesures non médicamenteuses d'information et éducation de l'enfant avec des règles hygiéno-diététiques. Si après une période d'un à trois mois, si l'enfant est toujours demandeur, une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée. Le traitement de première intention est alors la desmopressine, remboursé en France (MINIRIN, MINIRINMELT). C'est le médicament de première intention chez l'enfant à partir de six ans selon son AMM. Par ailleurs, un traitement par système d'alarme peut être utilisé seul ou en association avec ce traitement médicamenteux.

DITROPAN est le seul anticholinergique ayant l'AMM en pédiatrie dans cette indication telle que formulée.

Sur l'analyse des données cliniques disponible, le laboratoire n'a présenté aucune donnée clinique établissant l'intérêt thérapeutique de l'oxybutynine dans cette indication. Néanmoins, il a fourni un rapport qui est un rapport européen rendu en 2010, dans le cadre d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de l'oxybutynine chez l'enfant dans l'ensemble de leurs indications. Pour ce qui concerne l'énurésie nocturne, les conclusions étaient les suivantes : l'efficacité est mal établie et reste controversée. Les études de méthodologie les plus solides ne permettent pas de conclure à un bénéfice clair de l'oxybutynine. Deuxième point, l'oxybutynine serait plus active chez certains enfants, en cas d'énurésie nocturne liée à une suractivité du détrusor à l'origine d'une incontinence de jour et de nuit. Troisièmement, l'association oxybutynine - desmopressine serait plus efficace que la desmopressine seule pour diminuer les épisodes d'incontinence chez des enfants ayant une énurésie monosymptomatique (c'est-à-dire sans épisode diurne). Enfin, un point sur les effets indésirables a été fait à l'occasion de cette réévaluation. Il en est ressorti les effets indésirables déjà connus des anticholinergiques qu'on retrouve chez l'enfant (constipation, nausée, bouche sèche, rougeur du visage et peau sèche) mais aussi des effets indésirables sur le système nerveux central (maux de tête, convulsions, somnolence, cauchemars), sachant que ces effets sont décrits comme très fréquents dans la population pédiatrique et de nature à limiter l'utilisation au long cours du médicament.

Au total, les données cliniques disponibles chez l'enfant ne permettent pas de quantifier l'effet de l'oxybutynine ni de déterminer clairement son intérêt thérapeutique, y compris en deuxième ligne de traitement après échec de la desmopressine, y compris en cas de faible capacité vésicale. Le laboratoire revendique un SMR modéré dans cette indication, en précisant chez les enfants ayant une faible capacité vésicale. L'impact en termes de morbidité ou qualité de vie ne peut être quantifié faute de données.

Sur la stratégie thérapeutique, avant de passer la parole aux deux référents sollicités, les professeurs Niaudet et Jean-Christophe Mercier, il y a une recommandation d'un groupe d'experts français de 2010, envisageant un certain nombre d'options thérapeutiques, celles mises en avant étant essentiellement la desmopressine en cas de polyurie nocturne, un système d'alarme en cas de petite capacité vésicale, et ils envisagent également d'apprécier desmopressine ou système d'alarme à la convenance de la famille.

Pour rappel, la desmopressine est indiquée chez l'enfant à partir de six ans. La durée du traitement à dose minimale efficace est limitée à trois mois, renouvelable une seule fois.

Voilà l'état du dossier pour l'énurésie nocturne. Nous proposons de vous prononcer dans l'extension d'indication, et Gladys poursuivra pour les indications de la réinscription chez l'enfant et l'adulte.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord. Patrick Niaudet.

M. le P^r NIAUDET.- Je vais parler des troubles mictionnels chez l'enfant, en rappelant d'abord que la continence urinaire dépend de la maturation du système nerveux central. La première étape est la vessie infantile ou automatique. La distension de la vessie entraîne une contraction réflexe à bas volume. C'est pourquoi les couches sont mouillées pratiquement en permanence.

La deuxième étape est celle où l'immaturité vésicale est physiologique avec une hyperactivité du détrusor et des phases d'impériosité et de pollakiurie en raison de l'absence d'inhibition corticale.

Au cours de la troisième étape, l'hyperactivité du détrusor est inhibée par le cortex cérébral. Donc les enfants sont propres de jour comme de nuit.

Lorsque l'immaturité vésicale perdure, on parle de vessie hyperactive. C'est une situation assez fréquente notamment entre les âges de cinq à sept ans. Cela se manifeste par des urgences mictionnelles et fuites urinaires. Cela peut être à l'origine d'infections urinaires à répétition. Quand la pression intra-vésicale est trop élevée, il peut y avoir un reflux vésico-urétéral et des accidents de pyélonéphrite.

Deuxième situation, c'est la vessie neurologique qui entraîne une incontinence urinaire en rapport avec une dysfonction vésico-sphinctérienne, toujours en rapport avec des lésions du système nerveux. La vessie neurologique est responsable de l'incontinence, d'infections urinaires, de reflux, et souvent cela conduit à une insuffisance rénale chronique et insuffisance rénale terminale. Les études urodynamiques dans ces situations permettent d'analyser anomalies fonctionnelles du détrusor et du sphincter vésical et d'adapter la prise en charge.

La troisième situation, c'est l'énurésie primaire isolée, qui est une incontinence urinaire nocturne intermittente. Elle est relativement fréquente vers l'âge de sept ans, 5 à 10 %, et cela diminue à moins de 2 % lors de l'adolescence. Elle est souvent associée à des troubles urinaires diurnes dans les cas d'hyperactivité du détrusor.

Qu'en est-il de la prise en charge et le recours aux anticholinergiques ? Dans les cas de vessie hyperactive, les traitements comportent dans un premier temps des mesures comportementales : des apports liquidiens bien répartis dans la journée, la lutte contre la constipation, des mictions régulières et une éducation mictionnelle pour une vidange vésicale complète.

Les techniques de biofeedback montrent des résultats assez positifs. Mais le niveau de preuve des études est faible. Le traitement médicamenteux est introduit en seconde intention, principalement les anticholinergiques, qui diminuent l'activité du détrusor. Dans ce cas, c'est en France l'oxybutynine, dans la mesure où les autres anticholinergiques n'ont pas d'AMM, bien que dans d'autres pays, ils aient montré leur efficacité avec moins d'effets secondaires que l'oxybutynine.

Dans l'énurésie, je ne parle pas de la vessie neurologique. Dans l'hyperactivité du détrusor, l'oxybutynine donne de bons résultats (90 %). Le traitement est instauré après des études urodynamiques. Il a été montré que cela pouvait retarder la détérioration de la fonction rénale. On peut même, dans certains cas, proposer des administrations intra-vésicales d'oxybutynine, qui sont efficaces et qui peuvent être envisagées lorsque la voie générale entraîne des effets secondaires importants.

On en vient à l'énurésie primaire. Les mesures sont d'abord des mesures simples, comme cela a été rappelé tout à l'heure. Cela marche dans 20 % des cas. Le traitement de choix, c'est la desmopressine, en particulier lorsqu'il existe une polyurie nocturne et que les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas efficaces. La deuxième possibilité, c'est le système d'alarme nocturne, acoustique ou tactile. Enfin, en seconde intention, lorsque la desmopressine est un échec, cela peut être l'oxybutynine mais uniquement quand l'hyperactivité du détrusor a été démontrée, après des examens urodynamiques. En effet, chez les enfants ayant une énurésie primaire monosymptomatique qui par définition ne s'accompagne pas d'anomalies vésicales, l'oxybutynine n'est pas indiquée. Ce n'est pas toujours facile d'en faire le diagnostic, car il n'y a pas toujours, dans le cas de l'hyperactivité du détrusor, des symptômes diurnes qui peuvent se manifester uniquement la nuit. Dans des études, cela survient chez 30 % des enfants énurétiques. En cas de résistance à la desmopressine, il y a des études où l'association oxybutynine et desmopressine montre une bonne efficacité.

Le problème, comme cela a été rappelé, ce sont les effets secondaires. La toxicité de l'oxybutynine est faible, mais ce sont surtout les effets secondaires qui limitent son utilisation. Ce serait essentiellement des réactions de type atropinique ou allergique. Leur fréquence est de 1 pour 4000 prescriptions chez l'enfant alors que ce n'est que 1 pour 17 000 prescriptions chez l'adulte. Ceci probablement est lié au fait que la posologie proposée chez l'enfant par kilo de poids est probablement plus importante que celle préconisée chez l'adulte. La sécheresse buccale peut être très gênante. La constipation pose problème, car elle est souvent associée à une hyperactivité du détrusor et peut aggraver cette hyperactivité. Cela limite l'efficacité du traitement.

On a rappelé également les manifestations neurologiques : hallucinations auditives ou visuelles, agitation, délire, cauchemars et désorientation temporo-spatiale. Les effets oculaires sont une mydriase et/ou des troubles de l'accommodation. Il y a quelques effets de type allergique qui ont été décrits.

En raison de ce profil de tolérance, il me paraît justifier que la prescription d'oxybutynine soit faite uniquement après un avis d'expert et de recommander un suivi régulier pour juger non seulement de l'efficacité mais également de la tolérance.

Je termine en disant que si le DITROPAN peut être indiqué dans l'énurésie de l'enfant âgé de plus de sept ans, c'est uniquement lorsqu'elle est associée à une hyperactivité du détrusor. Je proposerais un SMR dans cette indication modéré ou faible, mais pas franchement insuffisant.

M. Le P^r MERCIER. - Je ne vais pas répéter, mais il faut insister sur un certain nombre de points. L'énurésie nocturne chez les petits-enfants, en particulier les petits garçons, c'est un problème très fréquent. C'est un problème très embêtant pour l'enfant et pour la famille. Laver des draps et de la literie tous les jours, c'est fastidieux. Nous pouvons expliquer que les familles cherchent des solutions. Deuxièmement, il y a une interaction avec la constipation. C'est un élément important. Il faut éliminer tout problème neurologique et tout problème de constipation associée. La prise en charge, c'est la psychothérapie, les réveils programmés. Le traitement médicamenteux vient en troisième ligne.

Quand on se penche sur la littérature et l'évidence basse médecine, nous avons un très faible niveau de preuve. Un seul essai randomisé en double aveugle a comparé 10 mg d'oxybutynine per os à un placebo chez 30 enfants pendant quatre semaines avec un crossover pendant quatre semaines. La fréquence des épisodes d'énurésie nocturne ne différait pas entre les groupes. Cela n'incite pas beaucoup à conclure à une efficacité du médicament.

D'autres essais ont été publiés. Une moitié des enfants répondant au traitement avait une augmentation des nuits sèches de cinq à sept par mois. On a gagné deux nuits sèches. C'est important pour la machine à laver, mais bon....

Puis, il y a une méta-analyse Cochrane publiée en 2016, qui identifiait 64 essais cliniques ayant inclus 4071 enfants. Vous imaginez que chaque essai a très peu de sujets. Les tricycliques (imipramine) étaient plus efficaces qu'un placebo, avec une nuit « sèche » supplémentaire par semaine (quatre essais, 347 enfants). L'imipramine combinée à l'oxybutynine était également plus efficace qu'un placebo : 33 % des enfants avec une période consécutive de 14 jours sans fuites urinaires contre 78 % des enfants traités par placebo, et 45 % se « mouillant » encore lors du suivi contre 79 % traités par placebo. Par contre, les tricycliques étaient moins efficaces que les alarmes, dans qu'un réveille-matin fait presque aussi bien. La conclusion de cette revue Cochrane était que les tricycliques étaient efficaces pour réduire le nombre de nuits « mouillées » mais que la plupart des enfants rechutaient à l'arrêt du traitement. Donc c'est un traitement un peu cosmétique, et il faut attendre la maturation neurologique.

Il y avait une étude intéressante publiée dans *Clinical Pediatrics Philadelphia* 2017 qui a évalué le nombre de traitements utilisés aux États-Unis dans l'énurésie nocturne et l'incontinence de l'enfant. Sur 32 millions d'enfants assurés entre 2000 et 2013, environ 1 enfant sur 500 recevait une prescription d'un antimuscarinique. Le plus fréquemment prescrit était l'oxybutynine (78 %) suivie de la tolterodine (17 %). Aucune donnée ne concernait l'efficacité.

Pourquoi ? Ce médicament a été introduit la première fois en 1979 chez les Grecs, puis les pays européens ont suivi. Il n'y a jamais eu d'essai randomisé correct avec la puissance nécessaire pour montrer de façon évidente que c'était efficace.

Maintenant, c'est largement utilisé, d'où la dualité d'appréciation entre nos deux visions, qui sont peut-être complémentaires. Je vous laisse, vous Commission de la Transparence, juger s'il faut suivre ma recommandation ou celle de Patrick.

M. le P^r CLANET.- Tu as parlé d'énurésie avec hyperactivité du détrusor et tu as dit qu'il fallait faire un bilan urodynamique. Quelle est la fréquence des bilans urodynamiques dans l'énurésie ? Est-ce que cela se fait de façon courante dans l'énurésie ? Autant dans les vessies neurologiques, autant dans l'énurésie, cela me paraît...

M. le P^r NIAUDET.- Dans l'énurésie monosymptomatique, le traitement par desmopressine marche dans 80 % des cas. Quand cela marche, il n'y a aucune raison de faire plus d'examens. Ou le système d'alarme nocturne et on se réduit à cela.

On interroge les patients pour avoir une idée du volume des mictions, etc.

Je pense que si on doit prescrire ce type de traitement, il est bon de faire des examens montrant la justification d'un traitement par DITROPAN.

Pour revenir à ce que disait Jean-Christophe, le fait d'avoir un essai DITROPAN versus placebo ne montrant pas de différence significative, cela ne veut pas dire que cela ne marche pas, surtout quand cela concerne uniquement une faible proportion d'enfants énurétiques qui ont une hyperactivité du détrusor. Si c'est 20 % de ces enfants, dans 80 % des cas, cela ne marche pas. Un essai randomisé dans ces situations-là ne montre rien. Des études ont été publiées montrant que l'association desmopressine/oxybutynine donnait de meilleurs résultats que la desmopressine seule.

C'est pourquoi le fait de dire que l'oxybutynine associée à une thérapie non médicamenteuse peut empêcher de proposer l'association desmopressine oxybutynine dans certains cas. Si nous diminuons la production d'urine pendant la nuit et qu'il y a une hyperactivité vésicale, l'association des deux marchera mieux.

M. le D^r BOUZAN.- Qu'est-ce que qu'il y a comme evidence base dans l'énurésie liée l'hyperactivité du détrusor ? Y a-t-il des données robustes ?

M. le P^r NIAUDET.- C'est sur la pratique de tous les jours avec des gens qui s'occupent de cela et ils disent dans les recommandations. Les recommandations européennes parlent de la possibilité d'utiliser l'oxybutynine quand il y a une hyperactivité du détrusor. Des études rapportent ce type d'hyperactivité dans 20 à 30 % des cas.

Il n'y a pas tellement de publications dessus avec des études randomisées. Cela intéresse moyennement. Souvent les urologues voient ces patients et n'ont pas tendance à faire des études. Scientifiquement, la publication de ce type n'est pas excitante.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que vous y voyez clair ? Ils demandent un SA modéré, en deuxième intention, en cas d'activité démontrée du détrusor et en association avec une thérapie non médicamenteuse en cas de capacité vésicale réduite.

M. Le P^r MERCIER.- Il faudrait être conscient que l'évidence basse médecine est limitée.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas encore parfaitement parvenu dans le milieu urologique.

Êtes-vous capable de voter ? Patrick recommande faible. Jean-Christophe, tu te rallierais ?

M. Le P^r MERCIER.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons trouvé un consensus. Ils demandent modéré. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 9 voix

SMR insuffisant : 9 voix

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- La voix du Président de séance décide.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'ai voté faible.

Pour l'ASMR, ils demandent ASMR V.

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : 16 voix

Abstention : 2

M. le P^r GHEYFFIER.- Je vois pour MINIRIN qu'en 2006 l'avis de la commission de transparence était un SMR insuffisant. C'est un peu bizarre qu'en deuxième intention...

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous sommes pour une thérapie non médicamenteuse.

M. le P^r CLANET.- Je connais les thérapies non médicamenteuses. Il est facile de dire qu'on les recommande parce qu'on ne peut pas recommander le médicament, mais c'est pareil. Il faut faire attention à ce genre de situation. Quel type de thérapies non médicamenteuses ? Je trouve que c'est un peu insuffisant.

M. le P^r NIAUDET.- C'est arrêter de boire à 5 heures du soir, un régime sans sel, lutter contre la constipation. Et cela ne marche pas.

M. Le P^r MERCIER.- C'est important. J'ai un problème. Si véritablement, en 2006, la Commission a donné un SMR insuffisant...

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Non, en 2016, vous avez rendu un avis sur MINIRIN dans l'énurésie, et le SMR est important.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour les imipraminiques, en revanche, la Commission a mis un SMR insuffisant.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'expert est là pour le dossier suivant, et il est 16 heures 16.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Pour votre bonne information, en attendant l'expert, pour DITROPAN, vous avez vu l'extension d'indication. Nous n'avons pas le temps d'aller sur le renouvellement d'inscription. Nous le reportons à une autre séance. Vous le reverrez. M. Birge qui était prévu d'intervenir pourra le faire. Nous sommes tenus de passer à RAPAMUNE.