

AVIS DE LA COMMISSION

28 janvier 2004

10 mars 2004

MINIRIN 0,1 mg, comprimé

B/15, B/30, B/60, B/90

MINIRIN 0,2 mg, comprimé

B/15, B/30, B/60 B/90

Laboratoires FERRING

desmopressine

Liste I

Date de l'AMM pour l'extension d'indication : 05 août 2003

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication «Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne»

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

desmopressine

1.2. Indications :

- 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 âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne.**

1.3. Posologie

La posologie est ajustée à chaque patient.

Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :

Le traitement peut débuter par une dose de 0,1 mg 3 fois par jour, puis le dosage est ajusté en fonction de la diurèse du patient. Les doses usuelles varient entre 0,2 et 1,2 mg par jour et, pour la majorité des patients, la posologie optimale se situe entre 0,1 et 0,2 mg 3 fois par jour.

Enurésie nocturne isolée :

La posologie journalière peut débuter par une dose de 0,2 mg soit 2 comprimés par jour, puis augmenter progressivement jusqu'à 0,6 mg. Le traitement doit être pris en une prise unique le soir.

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 0,1mg/j puis augmentée à 0,2mg/j si la dose s'avère insuffisante, puis à 0,4 mg/j.

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.

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.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

- 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** : la desmopressine 0,1 mg et 0,2 mg forme orale est le seul médicament indiqué dans la nycturie avec polyurie.

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique** : la desmopressine 0,1 mg et 0,2 mg forme orale est le seul médicament indiqué dans la nycturie avec polyurie.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Etudes NOCT 2A (hommes) et NOCT 2B (femmes) :

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par desmopressine à des posologies de 0,1mg, 0,2mg et 0,4mg (n=155) par rapport au placebo (n=133), sur la réduction du nombre d'épisodes de nycturie.

Méthodologie

- étude randomisée, en double aveugle, multicentrique
- critères d'inclusions : hommes et femmes de 22 à 88 ans avec nycturie (nombre de mictions nocturnes ≥ 2). Il n'y a pas de renseignements précis sur la présence d'une polyurie lors de l'inclusion.
- durée de traitement : 3 semaines
- critère principal de jugement : proportion de patients ayant une diminution d'au moins 50% du nombre d'épisodes de nycturie par rapport aux valeurs initiales

Résultats

- à l'inclusion, le nombre moyen de mictions nocturnes a été d'environ 3 dans les deux groupes
- les trois posologies ont été efficaces. 48 à 49% des patients ont utilisé la posologie de 0,4 mg/j
- nombre de patients ayant eu une réduction d'au moins 50% du nombre d'épisodes de nycturie par rapport aux valeurs initiales :

	desmopressine (n=155)	placebo (n=133)	
Hommes	28 / 83 (34%)	2 / 63 (3%)	S
Femmes	33 / 72 (46%)	5 / 70 (7%)	S

- Les répondeurs étaient les patients ayant eu une réduction d'au moins 50% du nombre de mictions nocturnes. La proportion de répondeurs a varié de 3% -7% sous placebo à 34% - 46% sous desmopressine.
- Il est à noter que plus de 50% des hommes et environ 25% des femmes inclus dans l'étude avaient plus de 65 ans, ce qui ne correspond pas à l'indication. Les hommes avec hypertrophie bénigne de la prostate symptomatique, cause principale de pollakiurie nocturne, ont été exclus des études.
- Par ailleurs, il n'y a pas d'information spécifique sur la présence d'une polyurie associée lors de l'inclusion et le déroulement de l'étude.
- La quantité d'effet est modeste : une réduction moyenne de 0,8 miction par nuit a été obtenue chez les patients inclus dans ces études.

3.2. Etude NOCT 4 :

Les objectifs et la méthodologie de cette étude qui a inclus 60 hommes et femmes dans le groupe desmopressine et 66 hommes et femmes dans le groupe placebo, étaient identiques à ceux des études NOCT 2A et 2B

Résultats :

	desmopressine (n=60)	placebo (n=66)	
Nombre de patients ayant eu une diminution d'au moins 50% du nombre de mictions nocturnes	20 (33%)	7 (11%)	S

3.3. Conclusion des études

Les patients inclus dans les études présentées, ne sont pas représentatifs de la population de l'indication en termes d'âge et de pathologies associées (hypertrophie bénigne de la prostate symptomatique). De plus, aucun élément n'indique spécifiquement qu'ils présentent une polyurie. La quantité d'effet observée en termes du nombre de mictions évitées est limitée.

Effets indésirables :

Parmi les patients traités par MINIRIN au cours des essais cliniques (incluant une population âgée de 65 ans et plus), environ 35% ont présenté des effets indésirables pendant la phase d'adaptation posologique. Pendant la période de traitement au long cours, 24% des patients ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables ont été en général mineurs, à l'exception de l'hyponatrémie. L'hyponatrémie a constitué un effet indésirable fréquent ($>1/100$; $<1/10$). La majorité des cas d'hyponatrémie cliniquement significative (natrémie < 130 mmol/L) est survenue chez des patients âgés de plus de 65 ans.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

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

Ce traitement pourrait être un médicament à visée symptomatique

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

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

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

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 cette nouvelle indication.