



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de cinq ans (JO du 16 avril 2000)

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 SAS

acétate de desmopressine

Liste II

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint :

MINIRIN 0,1 mg/ml, solution endonasale

MINIRIN Spray 10 µg/dose, solution endonasale en flacon pulvérisateur

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acétate de desmopressine

1.2. Indications

Comprimés

- 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.

Solution endonasale

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Traitement symptomatique de courte durée (3 mois) de l'énurésie nocturne de l'enfant au-dessus de 5 ans après élimination d'une pathologie organique sous-jacente.
- Etude du pouvoir de concentration du rein.

1.3. Posologie

Comprimés :

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 à 0,1 mg ou 1 comprimé à 0,2 mg 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 0,1 mg/j puis augmentée à 0,2 mg/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)

Solution endonasale

Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :

Les posologies usuelles sont :

Chez l'adulte : 0,1 à 0,2 ml (10 à 20 µg)

Dans certains cas de déficits partiels, une dose de 0,05 ml (5 µg) peut être suffisante. Dans ces cas, il convient d'utiliser MINIRIN RHINYLE (MINIRIN 0,1 mg/ml, solution pour administration endonasale) ;

Chez l'enfant : 0,05 à 0,1 ml (5 à 10 µg) en administration endonasale, 1 à 2 fois par jour.

Enurésie nocturne de l'enfant

La posologie est comprise entre 0,1 et 0,4 ml (10 à 40 µg) en une prise vespérale unique. La dose d'attaque usuelle est de 0,2 ml (20 µg) une heure avant le coucher, la posologie est individualisée en fonction des résultats des premiers jours.

Le traitement peut être soit continu (jusqu'à 3 mois), soit intermittent, au moment où la rechute se produit, en association éventuellement avec des méthodes de rééducation.

Etude du pouvoir de concentration du rein

- 0,1 ml (10 µg) si le poids est inférieur à 10 kg,
- 0,2 ml (20 µg) si le poids est compris entre 10 et 30 kg,
- 0,3 ml (30 µg) si le poids est compris entre 30 et 50 kg,
- 0,4 ml (40 µg) si le poids est supérieur à 50 kg.

(Cf. RCP)

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION
--

Avis de la Commission du 10 mars 2004
(EIT Nycturie associée à une polyurie nocturne)

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

Avis de la Commission du 30 mai 2001
(EIT Enurésie nocturne)

Le service médical rendu par ce médicament dans cette indication est important.
MINIRIN comprimé n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux formes nasales.
Avis favorable à l'inscription de MINIRIN 0,1 mg et 0,2 mg comprimés sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication de l'AMM.

Avis de la Commission du 06 septembre 2000
(Réévaluation dans le diabète insipide)

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique
Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important
Cette spécialité est un médicament de première intention
Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité
Intérêt en termes de santé publique : sans objet pour l'attribution du service médical rendu
Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. 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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ces spécialités sont les seuls médicaments de la classe ayant ces indications

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Pour l'énurésie, les spécialités à base d'oxybutynine et certains antidépresseurs tricycliques à base de clomipramine, imipramine et amitriptyline.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Cinq nouvelles études sont présentées dans le dossier de transparence, dont l'objectif a été d'estimer l'efficacité et la tolérance de la desmopressine sous la forme comprimés dans la prise en charge de l'énurésie nocturne chez l'enfant.

Quatre études ont été randomisées, en double aveugle, une étude a été ouverte.

Dans ces études, la desmopressine a montré son efficacité sur la réduction du nombre de nuits mouillées, critère principal de jugement de ces études.

Selon la méta-analyse Cochrane « Desmopressin for nocturnal enuresis in children » (Glazener CMA, Evans JHC. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3) qui prend en compte 42 études randomisées, la desmopressine réduit rapidement le nombre de nuits mouillées par semaine mais certains éléments font croire que cet effet ne dure pas après l'arrêt du traitement. La comparaison avec les alternatives thérapeutiques suggère que la desmopressine et les tricycliques ont des effets cliniques similaires mais que les dispositifs d'alarme pourraient produire des effets à plus à long terme. Cependant, du fait des données limitées, ces conclusions ne sont pas sûres. Par ailleurs, il est conseillé aux enfants de ne pas boire trop d'eau pendant le traitement avec la desmopressine afin d'éviter le risque d'intoxication par l'eau.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données DOREMA, 113 000 prescriptions de MINIRIN ont été enregistrés entre février 2003 et février 2004 (62 000 pour les comprimés à 0,2 mg, 9 000 pour les comprimés à 0,1 mg et 42 000 pour la solution endonasale)

Environ 10 000 prescriptions ont été faites dans le cadre de la prise en charge du diabète insipide, les autres ont été faites pour incontinence urinaire.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du 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

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

Ces spécialités sont un médicament de première intention

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à ces spécialités.

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

Enurésie nocturne

L'affection concernée par ces spécialités se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique

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

Ces spécialités sont un médicament de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à ces spécialités.

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.

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 a considéré que la place dans la stratégie thérapeutique est marginale.

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

6.2. 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 monitoring 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.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le diabète insipide et l'énurésie nocturne.

6.3.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2 Taux de remboursement : 65%