



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

07 juin 2006

**LEDERMYCINE 150 mg, gélule
B/100**

Laboratoires GENOPHARM

déméclocycline

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 7 octobre 1996

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

déméclocycline

1.2. Originalité

Médicament appartenant à la famille des tétracyclines qui bloque l'effet de l'hormone anti-diurétique sur les cellules du tube rénal distal.

1.3. Indication

Traitement du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) plus particulièrement d'origine paranéoplasique avec :

- hyponatrémie chronique < 125 mEq/l associée à une natriurèse inappropriée,
- et/ ou des signes cliniques liés à l'hyponatrémie,
- et résistance à la restriction hydrique.

Remarque : il conviendra, avant la prescription, d'éliminer les étiologies endocriniennes (insuffisances surrénales et hypothyroïdies, périphériques ou d'origine hypophysaire)

1.4. Posologie

Voie orale, en dehors des repas

Traitement d'attaque : 900 – 1 200 mg par jour associés à une restriction hydrique modérée.

Durée : 8 à 10 jours

Traitement d'entretien : 600 mg par jour (sans restriction hydrique)

Chez le sujet âgé : commencer d'emblée le traitement avec 600 mg par jour.

Dans tous les cas, surveiller la natrémie, l'urée sanguine et la créatininémie.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005 :

J : Anti-infectieux
01 : Antibactériens à usage systémique
A : Tétracyclines
A : Tétracyclines
01 : Déméclocycline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Seul médicament de sa classe (tétracycline) ayant cette indication

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les diurétiques de l'anse, l'urée, le lithium et parfois la phénytoïne sont des médicaments utilisés dans cette indication (aucun d'entre eux n'a l'AMM)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les éléments en faveur de l'efficacité de la déméclocycline proviennent principalement d'études non contrôlées ayant inclus de faibles effectifs de patients.

Dans une étude (De Troyer, 1977), 7 patients avec SIADH associé à un cancer du poumon ont été suivis pendant 18 jours. Après 6 jours sans traitement médicamenteux, ils ont reçu 1 200 mg/j de déméclocycline pendant 12 jours. Une normalisation de la natrémie a été notée chez l'ensemble des patients au bout de quelques jours de traitement.

Dans une étude (Forrest, 1978), 10 patients avec SIADH ont été suivis pendant quatre mois et ont reçu entre 600 et 1 200 mg/j de déméclocycline. Une normalisation de la natrémie est survenue chez tous les patients entre 5 et 14 jours après le début du traitement.

Dans une étude (Perks, 1979), 14 patients avec SIADH associé à une affection maligne ont reçu 1 200 mg/j de déméclocycline. La natrémie a été normalisée chez tous les patients après une durée moyenne de 8,6 jours.

Dans une étude non contrôlée (Trump, 1981), 17 patients avec SIADH suite à des affections malignes ont reçu entre 600 et 1 200 mg/j de déméclocycline. La natrémie s'est normalisée chez tous les patients, en moyenne 3,5 jours après l'instauration du traitement.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables signalés avec ce médicament sont selon le RCP :

- dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant de moins de 8 ans
- troubles digestifs (diarrhée, nausées, épigastalgies)
- réactions allergiques
- réactions de photosensibilisation
- des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie)
- augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine doses dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement.
- hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet antianabolique pouvant être majorée par l'association aux diurétiques.
- hypertension intracrânienne bénigne se manifestant par des céphalées et des troubles de la vision ; en général, ces signes disparaissent à l'arrêt du traitement.

La sélection de bactéries mutantes résistantes est à craindre, comme au cours de tout traitement antibiotique prolongé.

3.3. Conclusion

La déméclocycline n'a montré son efficacité dans la prise en charge du SIADH que dans le cadre de plusieurs études, non comparatives et sur des effectifs de petite taille. Ce médicament est toutefois considéré comme un moyen efficace, utilisé dans la prise en charge du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, en cas de résistance à la restriction hydrique (Miyagawa, 1986 ; Sorensen, 1995 ; Goh, 2004)

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le SIADH avec hyponatrémie chronique < 125 mEq/l et résistance à la restriction hydrique peut, dans les formes graves, mettre en jeu le pronostic vital.

La déméclocycline est un médicament de deuxième intention, souvent utilisé après les diurétiques de l'anse (qui n'ont pas l'AMM dans cette indication)

Il s'agit du seul médicament ayant une indication AMM dans cette indication.

Intérêt en termes de santé publique :

La gravité du SIADH est variable. Le nombre de patients atteints d'un SIADH avec une hyponatrémie chronique et résistance à la restriction hydrique étant très restreint, le fardeau de santé publique induit par cette maladie est faible.

Il existe un besoin thérapeutique non couvert chez les patients symptomatiques et résistants à la restriction hydrique auquel LEDERMYCINE apporte une réponse partielle.

Ce besoin ne constitue pas, pour autant, un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu de la déméclocycline une normalisation de la natrémie laquelle est supposée être accompagnée d'une disparition des signes cliniques associés à l'hyponatrémie. A l'échelle populationnelle et en l'absence de démonstration sur la disparition de ces signes cliniques, l'impact attendu de la déméclocycline sur la morbidité est difficilement quantifiable.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LEDERMYCINE

Le rapport efficacité / effets indésirables de la déméclocycline est important

Le service médical rendu par LEDERMYCINE dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu :

La déméclocycline a montré son efficacité dans la prise en charge du SIADH dans le cadre de plusieurs études anciennes, non comparatives et sur des effectifs de petite taille. Cependant, elle est le seul traitement ayant l'AMM dans cette indication et les experts la considèrent comme efficace en cas d'hyponatrémie chronique symptomatique et résistante à la restriction hydrique.

Par conséquent, la Commission de la Transparence considère que LEDERMYCINE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de ces patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le SIADH est la conséquence d'un excès d'ADH d'origine neurohypophysaire ou ectopique. Ses causes sont tumorales, neurologiques, bronchopulmonaires et pharmacologiques.

Ce syndrome est responsable d'une hyponatrémie hypotonique à volume extracellulaire normal ou augmenté, associée à une natriurèse élevée ; les signes cliniques, quand ils existent, sont neurologiques non spécifiques.

La prise en charge dépend de la sévérité de l'hyponatrémie et de son délai d'apparition et consiste en une restriction hydrique et l'utilisation de divers moyens comme les diurétiques de l'anse.

La déméclocycline peut être utilisée en cas de SIADH chronique, surtout pour les patients qui résistent à la restriction hydrique ou chez qui la restriction hydrique ne peut être poursuivie pour des raisons caloriques (Ex : en réanimation) Elle agit en induisant, après 4 à 7 jours de traitement, un diabète insipide néphrogénique réversible.

4.4. Population cible

La population cible est représentée par les patients ayant un SIADH chronique chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible à suivre au long cours. De multiples situations comme des affections malignes, neurologiques, infectieuses ou la prise de certains médicaments peuvent être mises en cause dans la survenue de ce syndrome.

Les données épidémiologiques existantes ne permettent pas d'estimer la population cible de cette spécialité. Selon les avis d'experts, elle ne devrait pas dépasser 3 000 patients par an.

Selon les données de vente du laboratoire, la quantité de LEDERMYCINE commercialisée permettrait de couvrir les besoins d'environ 1000 patients par an

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.

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par LEDERMYCINE afin de préciser les conditions d'utilisation de cette spécialité en situation réelle dans le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Devront en particulier être décrits :

- les caractéristiques des patients traités
- l'effet de ce traitement sur des critères cliniques en fonction de l'évolution des critères biologiques.

L'étude devra être suffisamment prolongée pour documenter la durée de l'effet de ce traitement sur les événements majeurs liés à l'hyponatrémie, les décès et leur cause.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%