HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 19 avril 2017

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 03 mai 2017
a fait l'objet d'une audition le 19 juillet 2017

desmopressine (acétate trihydraté)

NOCDURNA 25 microgrammes, lyophilisat oral
B/3 plaquettes de 10 lyophilisats (CIP : 34009 300 609 5 7)
NOCDURNA 50 microgrammes, lyophilisat oral
B/3 plaquettes de 10 lyophilisats (CIP : 34009 300 610 3 9)

Laboratoire FERRING SAS

Code ATC	**H01BA02 (analogue de la vasopressine)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« NOCDURNA est indiqué pour le traitement de la nycturie chez l'adulte, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne idiopathique. »**

SMR	**Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.**
ASMR	**Sans objet.**
ISP	**Compte tenu de :** **- la faible gravité du symptôme,** **- malgré un besoin médical non couvert, en particulier chez les sujets de plus de 65 ans,** **- des risques et conséquences d'une hyponatrémie dans cette population** **- d'une taille d'effet sur la nycturie faible, sans pertinence clinique, documentée uniquement à court terme, chez des patients d'âge médian 62 ans,** **- d'un impact attendu sur la qualité de vie restant à établir,** **NOCDURNA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Compte tenu des données cliniques disponibles établissant une quantité d'effet faible, sans pertinence clinique en comparaison au placebo, du risque d'hyponatrémie sévère par interactions médicamenteuses chez les sujets âgés polymédiqués, NOCDURNA dans le traitement de la nycturie associée à une polyurie nocturne idiopathique n'a pas de place.**
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 05/07/2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2017 H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01B Hormones de la post-hypophyse H01BA Vasopressine et analogues H01BA02 desmopressine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités orales NOCDURNA à base de desmopressine indiquées dans le traitement de la nycturie chez l'adulte lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne idiopathique.
NOCDURNA se présente sous forme de lyophilisat oral en comprimé pour administration sublinguale avec un dosage à 25 µg réservé aux femmes et à 50 µg réservé aux hommes. La desmopressine est un analogue de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine-vasopressine.

Chez l'adulte de moins de 65 ans, d'autres spécialités orales à base de desmopressine (MINIRIN et MINIRINMELT) ont l'AMM dans cette indication. La Commission a estimé que le SMR de ces spécialités était insuffisant pour justifier leur remboursement pour les raisons suivantes : « 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. […] Compte tenu d'une efficacité modeste et de l'importance des effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique est marginale. En raison du caractère limité des données dans la population de moins 65 ans présentant une nycturie/polyurie et du risque d'hyponatrémie, l'utilisation de ce médicament dans cette indication n'est pas recommandée. » (Avis du 04/01/2006 confirmé le 29/06/2016).

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« NOCDURNA est indiqué pour le traitement de la nycturie chez l'adulte, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne idiopathique. »

04 POSOLOGIE

« Femmes : 25 microgrammes par jour, une heure avant le coucher. Hommes : 50 microgrammes par jour, une heure avant le coucher, administrés par voie sublinguale sans eau. Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose de ce produit chez les patients âgés de 65 ans et plus. Si des doses supérieures sont envisagées pour les patients âgés de moins de 65 ans en cas de réponse

insuffisante à NOCDURNA, il convient d'utiliser d'autres dosages de lyophilisats oraux de desmopressine. La poursuite du traitement doit être envisagée avec prudence chez les patients âgés ne montrant pas de bénéfice thérapeutique au-delà de 3 mois.
Insuffisance rénale modéré ou sévère : NOCDURNA est contre-indiqué.
Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. »

05 BESOIN MÉDICAL

La nycturie est le fait d'être réveillé par le besoin d'uriner pendant la nuit[1]. C'est une affection multifactorielle pouvant être liée à une atteinte prostatique, rénale, vésicale, cardiaque pulmonaire ou psychiatrique. Elle peut être à l'origine de troubles du sommeil, de dépression, de chutes notamment chez le sujet âgé. On distingue les nycturies liées à une polyurie de celles résultant d'une réduction du volume mictionnel maximal[2]. La polyurie nocturne est la principale cause de nycturie. Selon la définition de l'International Continence Society (ICS), la production d'urine nocturne doit représenter plus de 20% du volume urinaire total chez l'adulte jeune et plus de 33% chez l'adulte plus âgé pour être considérée comme pathologique, et la nycturie devient gênante pour le patient à partir de deux mictions nocturnes quotidiennes. Au moment du diagnostic, l'interrogatoire du patient vise notamment à :

- évaluer la nature, la fréquence et l'heure de survenue des symptômes. Le recours à un questionnaire de qualité de vie est recommandé pour quantifier la gêne ressentie par le patient[3]. Le diagnostic nécessite le recours à un calendrier mictionnel[4,5].
- rechercher l'existence d'antécédents et/ou de causes sous-jacentes possibles comme un diabète insipide, des troubles du sommeil, une hyperactivité vésicale, une hypertrophie bénigne de la prostate ou une hypertension artérielle[6].

La prise en charge des patients ayant une nycturie associée à une polyurie nocturne idiopathique comprend des recommandations diététiques et comportementales : modification des apports de liquides en évitant notamment les boissons à base de caféine et l'alcool, vidange de la vessie avant le coucher et ajustement de l'horaire de prise de médicaments susceptibles d'induire ou d'aggraver la nycturie (principalement les diurétiques). Des traitements palliatifs (protections, poches collectrices…) peuvent être proposés.
Les traitements pharmacologiques cités par la Société Européenne d'Urologie sont les analogues de la vasopressine et les antagonistes des récepteurs muscariniques.
En France, la desmopressine par voie orale (MINIRIN) ou sublinguale (MINIRINMELT) a une AMM dans le traitement symptomatique de la nycturie lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne uniquement chez l'adulte âgé de moins de 65 ans (non remboursable aux assurés sociaux).
Le besoin thérapeutique n'est donc pas actuellement couvert en particulier chez l'adulte de plus de 65 ans.

---

[1] van Kerrebroeck P et al. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002;21:179‑83.
[2] B. Peyronnet, B. Pradère, F. Bruyère. Prise en charge de la nycturie : une entité nosologique au sein des troubles mictionnels de l'homme. Prog Urol 2014 ;24 : 80-6.
[3] Holm-Larsen T, Andersson F, van der Meulen E, Yankov V, Rosen RC, Nørgaard JP. The Nocturia Impact Diary: a self-reported impact measure to complement the voiding diary. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res 2014;17:696-706.
[4] Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol 2015;67:1099‑109.
[5] Weiss JP, Blaivas JG, Blanker MH, Bliwise DL, Dmochowski RR, Drake M, et al. The New England Research Institutes, Inc. (NERI) Nocturia Advisory Conference 2012: focus on outcomes of therapy. BJU Int 2013;111:700-16.
[6] Jakes A D, Sunil Bhandari S. Investigating polyuria. BMJ 2013;347: f6772..

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicament

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge oui/non
MINIRINMELT Lyophilisats oraux à 60 µg, 120 µg et 240 µg (desmopressine) Lab. FERRING SAS	Oui	Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne.	04/01/2006	insuffisant[7]	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Ce sont :
- les traitements comportementaux (adaptation des apports hydriques, calendrier mictionnel…)
- les traitements palliatifs (protections, poches collectrices…)

Conclusion

Chez les patients de plus de 65 ans, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.
Chez les patients de moins de 65 ans, les comparateurs cités dans le tableau ne sont pas pertinents dans la mesure où le SMR est insuffisant.

[7] Les spécialités MINIRINMELT sont également indiqués dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible et dans le traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte après élimination d'une pathologie organique sous-jacente. Ces spécialités ont un SMR important et sont remboursables aux assurés sociaux dans ces deux indications.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT ÀU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge du médicament en Europe :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark	Oui	Celle de l'AMM
Finlande	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

La demande d'inscription repose sur deux études d'efficacité de phase III, comparatives, randomisées ayant inclus des adultes ayant au moins deux mictions par nuit :

- L'étude CS40[8] a comparé l'efficacité et les effets indésirables de la desmopressine 25 µg/j à celles du placebo chez des femmes âgées de 18 ans ou plus.
- L'étude CS41[9] a comparé l'efficacité et les effets indésirables de la desmopressine 50 et 75 µg/j à celles du placebo chez des hommes âgés de 18 ans ou plus. Seuls les résultats d'efficacité du groupe desmopressine 50 µg/j sont présentés, la posologie de 75 /j n'ayant pas été retenue dans l'AMM.

NB. Les posologies de la desmopressine évaluées, 25 µg/j chez la femme et 50 µg/j chez l'homme, ont été sélectionnées à partir des résultats d'une étude de recherche de doses (étude CS29[10]) ayant inclus des adultes ayant une nycturie. Dans cette étude où les femmes ont représenté près de la moitié des effectifs inclus (45%), l'augmentation de la posologie à 50 µg/j chez la femme n'a pas conduit à une efficacité supérieure et a été associée à une multiplication par 5 du risque d'hyponatrémie comparativement aux hommes dans le groupe d'âge des plus de 50 ans (p = 0,015).

08.1 Efficacité

8.1.1 Méthodologie des études CS40 et CS41

La méthodologie des études CS40 et CS41 sont similaires. La différence réside dans le recrutement de femmes dans l'étude CS40 et d'hommes dans l'étude CS41 et la dose de desmopressine administrée.

◗ Objectif principal de l'étude

Ces deux études avaient pour objectif d'établir, après 3 mois de traitement, la supériorité d'efficacité de la desmopressine vis-à-vis d'un placebo chez des adultes ayant une nycturie.

[8] Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. J Urol 2013;190:958-64.

[9] Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. J Urol 2013;190:965-72.

[10] Weiss JP, Zinner NR, Klein BM, Nørgaard JP. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurourol Urodyn 2012;31:441-7.

L'efficacité a été évaluée en termes de nombre de mictions nocturnes et de proportion de répondeurs (réduction > 33%) du nombre moyen de mictions nocturnes.

Méthode
Il s'agit de deux études comparatives versus placebo, randomisées, en double-aveugle, multicentriques (centres d'inclusion situés aux États-Unis et au Canada).

Critères d'inclusion
L'étude a débuté par une phase de sélection de 21 jours maximum avant la randomisation. Un journal de bord a été distribué à chaque patient pour enregistrer les apports hydriques, le volume urinaire, le nombre de mictions nocturnes, ainsi que les scores de qualité de vie et de sommeil. Pendant cette phase, les patients devaient notamment suivre des recommandations de prises de boissons comprenant une restriction hydrique le soir. Les patients inclus devaient avoir au moins 2 mictions nocturnes chaque nuit pendant 3 jours consécutifs durant la phase de sélection. Les sujets éligibles ont ensuite été randomisés selon un ratio 1:1 et stratifiés selon l'âge (<65 ans ou ≥65 ans).

Parmi les critères de non inclusion :
- Hyponatrémie.
- Insuffisance rénale (filtration glomérulaire <50 mL/min)
- Dysfonction urinaire diurne sévère connue définie comme une incontinence urinaire (plus d'un épisode par jour), une urgenturie (plus d'un épisode par jour) et une fréquence des mictions supérieure à 8 fois par jour.
- Hyperactivité du détrusor.

Groupes de traitement
Dans les deux études, la posologie était de un lyophilisat oral de desmopressine pour administration sublinguale, administré chaque soir environ une heure avant le coucher. La posologie a été de :

- étude CS40 (femmes) : les patientes ont été randomisées dans l'un des deux groupes de traitement suivant selon un ratio 1:1 : desmopressine 25 µg/j ou placebo.
- étude CS41 (hommes) : les patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement suivant selon un ratio 1:1:1 : desmopressine 75 µg/j ou desmopressine 50 µg/j ou placebo.

Les apports hydriques devaient être limités 1 heure avant la prise du traitement de l'étude et jusqu'à 8 heures après sa prise. La prise tardive de liquides ayant un effet diurétique (boissons à base de caféine, alcool…) était déconseillée aux patients. Les patients devaient vider leur vessie avant de se coucher. Le traitement devait être interrompu en cas de d'hyponatrémie (≤ 125 mmol/L).

Traitements concomitants

Seuls ont été autorisés ceux administrés à posologie stable et depuis au moins 3 mois avant la phase de sélection. Les diurétiques de l'anse ont été proscrits, mais pas ceux des autres classes.

Tableau 1 : parmi les traitements concomitants autorisés au cours des études CS40 et CS41

	Traitements concomitants possibles pour les femmes et les hommes dans les deux études.	Traitements concomitants possibles spécifiques aux hommes
Traitements concomitants autorisés	• **Traitement anti-muscarinique pour hyperactivité vésicale** • Hypnotique ou sédatif pour trouble du sommeil • Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine • AINS en utilisation chronique • Divers : amiodarone, carbamazépine, chlorpropamide	• **Alpha-bloquant** • **Inhibiteur de 5-alpha-réductase**

Co-critères principaux de jugement

Deux critères d'efficacité ont été évalués au cours d'une analyse longitudinale, c'est-à-dire durant les 3 mois de traitement :

- la variation, à partir de l'inclusion, du nombre moyen de mictions nocturnes et
- la proportion de patients répondeurs, définis comme ceux ayant eu une réduction de plus de 33% du nombre moyen de mictions nocturnes.

Critères secondaires d'efficacité analysés selon la procédure d'analyse hiérarchisée

Si les résultats étaient en faveur de la desmopressine pour les deux co-critères principaux, le protocole prévoyait l'évaluation **après 3 mois de traitement** de quatre autres critères d'efficacité selon une procédure d'analyse séquentielle hiérarchisée :

- la variation, par rapport à l'inclusion, du nombre moyen de mictions nocturnes ;
- la proportion de patients répondeurs ;
- la durée moyenne de la première période de sommeil non interrompue ;
- le volume urinaire nocturne moyen et total journalier moyen.

Critères secondaires

Deux mesures en rapport avec la qualité de vie ont été évaluées à titre exploratoire au cours des trois mois de l'étude :

- la qualité du sommeil dont la 1ère période de sommeil non interrompue à l'aide d'un questionnaire sommeil. Une analyse post-hoc longitudinale a été menée pour évaluer l'effet de la desmopressine sur l'évolution de la qualité du sommeil.
- la qualité de vie au cours de l'étude à l'aide d'un questionnaire (NQoL). Deux critères de réponse ont été utilisés : réduction d'au moins 2 mictions nocturnes et augmentation d'au moins 2 heures de la première période de sommeil non interrompue. L'effet de la desmopressine par rapport au placebo sur l'évolution du score NQoL a été mesuré par une analyse post-hoc longitudinale.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Pour chaque étude, des simulations ont été réalisées en utilisant un modèle de covariance à mesures répétées ANCOVA et une équation d'estimation généralisée (GEE). La différence attendue entre les 2 groupes, en termes de mictions nocturnes, a été considérée comme cliniquement significative par rapport au placebo si sa valeur était en moyenne de :

- 0,5 miction nocturne à la dose de 25 µg chez les femmes.
- 0,2 miction à la dose de 50 µg chez les hommes et de - 0,3 miction nocturne à la dose de 75 µg.
- les proportions de répondeurs ont été dérivées de simulations.

Pour chaque étude, un échantillon de 130 patients par groupe de traitement a été jugé suffisant pour déterminer une différence significative (telle que définie ci-dessus) avec une puissance de 95%, en prenant en compte un taux d'arrêt de traitement de 15% sur l'ensemble de l'étude, dont un taux d'arrêt de 10% à la première mesure post-initiation. La puissance a été fixée à 95% afin de permettre aux deux études CS40 et CS41 de conclure avec une puissance à 90%.

Analyse statistique

Les études CS40 et CS41 ont évalué la supériorité de la desmopressine par rapport au placebo pour les deux co-critères principaux d'efficacité à l'aide d'un test bilatéral significatif à 5% ($p \leq 0,05$).
À la randomisation, les patients ont été stratifiés selon leur âge (<65 ans, ≥65 ans).

Co-critères principaux de jugement :

- la variation du nombre moyen de mictions nocturnes a été analysée à l'aide d'un modèle de covariance ANCOVA, utilisant la variation du nombre moyen de mictions nocturnes comme variable dépendante et la valeur d'inclusion comme covariable, les autres facteurs étant le traitement, la visite et la stratification selon l'âge.
- la proportion de patients répondeurs a été analysée à l'aide de la méthode des équations d'estimation généralisées selon une régression logistique répétée, avec le statut de répondeur comme variable dépendante et le nombre de mictions nocturnes à

l'inclusion comme covariable, les autres facteurs étant le traitement, la visite et la stratification selon l'âge.

Chez les hommes, les doses ont été testées par rapport au placebo selon une approche hiérarchique en commençant par la dose de 75 µg. La dose de 50 µg a donc été testée puisque la significativité a été démontrée avec la dose de 75 µg, pour les deux co-critères principaux.

Critères secondaires d'efficacité :

- ils ont testés dans l'ordre suivant, seulement si les deux co-critères principaux étaient significatifs :
  - variation du nombre moyen de mictions nocturnes à 3 mois
  - proportion de répondeurs à 3 mois
  - durée moyenne de la première période de sommeil non interrompu à 3 mois
  - réponse pharmacodynamique moyenne à 3 mois

Chez les hommes, les critères secondaires ont été testés à la dose de 50 µg uniquement si les quatre critères secondaires atteignaient le seuil de significativité à la dose de 75 µg.
Selon la procédure d'analyse séquentielle hiérarchisée, si un des critères n'atteignait pas une différence significative par rapport au placebo, la procédure de test hiérarchique était interrompue et aucune conclusion d'efficacité ne pouvait être tirée pour les critères suivants.

8.1.2 Résultats des études CS40 et CS41

- **Les différentes populations d'analyse sont les suivantes :**
  - Population d'analyse (FAS) pour les critères d'efficacité : patients randomisés et exposés au traitement avec au moins une mesure de l'efficacité après l'instauration du traitement.
  - Population de tolérance (SAS) : patients ayant été exposés à l'un des traitements de l'étude et ayant au moins une évaluation de la tolérance.

- **Déroulement de l'étude**
  - étude CS40 : cette étude s'est déroulée entre le 1er novembre 2010 et le 22 novembre 2011, les patientes ont été incluses par 39 centres situés aux USA ou au Canada.
  - étude CS41 : cette étude s'est déroulée entre le 15 février 2011 et le 20 janvier 2012, les patients ont été inclus par 50 centres situés aux USA ou au Canada.

- **Nombre et caractéristiques des patients inclus**

Etude CS40

Parmi les 268 patientes randomisées, 131 l'ont été dans le groupe placebo et 137 dans le groupe desmopressine. Au total, 233 patientes (87%) ont terminé l'étude. Une mesure de l'efficacité était disponible pour 261 patientes sur les 268 randomisées.
Les caractéristiques démographiques à l'inclusion ont été similaires entre les groupes de traitement. L'âge médian a été de 62 ans dans le groupe desmopressine et 64 ans dans le groupe placebo.

Une majorité des patientes (57%) avaient moins de 3 mictions nocturnes et environ un tiers (34%) un nombre moyen ≥ 3-4 mictions par nuit. Le volume urinaire nocturne médian a été de 617 mL, avec un volume urinaire journalier moyen de 1 376 mL ; 89% des patientes répondaient à la définition de polyurie nocturne définie par un volume urinaire nocturne supérieur à 33% du volume journalier. La durée moyenne de la 1ère période de sommeil non interrompue a été de 145 minutes (2h42).

Etude CS41

Parmi les 395 patients randomisés, 143 patients l'ont été dans le groupe placebo et 123 patients dans le groupe desmopressine 50 µg. Au total, 224 patients (84%) dans ces deux groupes ont terminé l'étude. Une mesure d'efficacité était disponible pour 261 patients sur les 266 des groupes placebo et desmopressine 50 µg.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion ont été similaires entre les groupes de traitement. L'âge médian a été de 64 ans.

Une majorité des patients (56%) avaient moins de 3 mictions nocturnes et 30% d'entre eux un nombre moyen ≥ 3-4 mictions par nuit. Le volume urinaire nocturne médian était de 614 mL en moyenne, avec un volume urinaire journalier moyen de 1 366 mL ; 87% des patients répondaient à la définition de polyurie nocturne à l'inclusion définie par un volume urinaire nocturne supérieur à 33% du volume journalier. La durée moyenne de la 1ère période de sommeil non interrompu a été de 147 minutes (2h45 min).

◗ Résultats des co-critères principaux de jugement dans les études CS40 (chez la femme) et CS41 (chez l'homme)

Sur le critère « nombre moyen de mictions nocturnes pendant les 3 mois de traitement »
Dans les 2 études, le nombre moyen ajusté de mictions nocturnes a diminué pendant les 3 mois de traitement dans les groupes desmopressine et placebo, mais de façon plus importante dans le groupe desmopressine que dans le groupe placebo (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : variation du nombre moyen de mictions nocturnes durant les 3 mois dans les études CS40 (femmes) et CS41 (hommes), population FAS

	Desmopressine	Placebo	Différence de traitement	IC 95%	p
CS40 (femmes)	**25 µg (N=133)**	**(N=128)**			
Moyenne ajustée*	-1,46	-1,24	-0,22	[-0,42 ; -0,02]	0,0280
CS41 (hommes)	**50 µg (N=119)**	**(N=142)**			
Moyenne ajustée*	-1,25	-0,88	-0,37	[-0,57 ; -0,17]	0,0003

*Ajustement par rapport à l'âge, la visite et les caractéristiques à l'inclusion

Sur le critère « proportion de patients répondeurs pendant les 3 mois de traitement »
Dans les deux études, il y a eu davantage de patients répondeurs dans le groupe desmopressine que dans le groupe placebo (76% versus 64% chez les femmes et 67% versus 50% chez les hommes). Environ deux fois plus de patients ont répondu au traitement dans le groupe desmopressine que dans le groupe placebo (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Proportion de répondeurs durant les 3 mois de traitement dans les études CS40 (femmes) et CS41 (hommes), population FAS

	Desmopressine	Placebo	OR	IC 95%	p
CS40 (femmes)	**25 µg (N=133)**	**(N=128)**			
Probabilité	0,76	0,64			
OR	3,23	1,75	1,85	[1,19 ; 2,86]	0,0061
CS41 (hommes)	**50 µg (N=119)**	**(N=142)**			
Probabilité	0,67	0,50			
OR	2,01	1,02	1,98	[1,32 ; 2,96]	0,0009

Autre analyse demandée par l'EMA
Lors de la procédure de demande d'AMM, une analyse complémentaire a été demandée en redéfinissant les patients répondeurs comme ceux ayant eu une réduction minium de 50% (et non 33%) du nombre de mictions nocturnes par rapport à l'inclusion au cours de la période de 3 mois. Les résultats restent en faveur de la desmopressine dans les deux études CS40 et CS41 pour ce critère (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre de mictions nocturnes durant les 3 mois dans les études CS40 (femmes) et CS41 (hommes), population FAS

	Desmopressine	Placebo	OR	IC 95%	p
CS40 (femmes)	**25 µg/j (N=133)**	**(N=128)**			
Probabilité	0,59	0,48			
OR	1,45	0,91	1,60	[1,06 ; 2,41]	0,0244
CS41 (hommes)	**50 µg/j (N=119)**	**(N=142)**			
Probabilité	0,48	0,34			
OR	0,92	0,51	1,82	[1,21 ; 2,75]	0,0041

◗ Résultats des autres critères d'efficacité analysés selon la procédure séquentielle hiérarchisée

Résultats dans l'étude CS40 (cf. Tableau 5)

Tableau 5 : variation du nombre moyen de mictions nocturnes et proportion de patientes répondeuses à 3 mois (population FAS)

	Desmopressine	Placebo	Différence de traitement	IC 95%	p
CS40 (femmes)	**25 µg (N=132)**	**(N=128)**			
variation du nombre moyen de mictions nocturnes					
	- 1,59	- 1,29	- 0,30	[- 0,54 ; - 0,07]	0,0104
proportion de patientes répondeuses					
Probabilité	0,79	0,69			
OR	3,84	2,22	1,73	[0,98 ; **3,05**]	**0,0586**

Aucune différence entre les deux groupes pour la proportion de patientes répondeuses à 3 mois par rapport à l'inclusion n'ayant été mise en évidence, la procédure de test a été interrompue pour les autres critères.

Résultats dans l'étude CS41 (hommes)

Aucune différence entre les groupes placebo et desmopressine 75 µg/j n'ayant été observée sur le critère « volume urinaire journalier à 3 mois » (p=0,4126), aucune conclusion pour le groupe 50 µg/j ne peut être tirée (arrêt de la procédure de test des critères secondaires).

◗ Résultats des critères secondaires en rapport avec la qualité de vie

Première période de sommeil non interrompu avant la première miction et qualité du sommeil

Dans l'étude CS40 (femmes), en moyenne, la 1ère période de sommeil non interrompu à 3 mois a été améliorée de 154,73 minutes (2h35) dans le groupe desmopressine 25 µg/j et de 105,70 minutes (1h46) dans le groupe placebo, soit une augmentation en faveur de la desmopressine de 49 minutes chez les femmes. De même, l'amélioration en faveur de la desmopressine a été de 39 minutes chez les hommes dans l'étude CS41.

Dans les deux études, la qualité du sommeil à 3 mois a été jugée meilleure sous desmopressine que sous placebo.

Evolution du score de qualité de vie

Une amélioration du score total de qualité de vie (N-QoL) a été observée en faveur de la desmopressine par rapport au placebo : + 5,3 points chez les femmes (p = 0,0226) et + 4,49 points chez les hommes (p = 0,0385).

Ces résultats ont un caractère exploratoire. Aucune conclusion ne peut être tirée du fait de la méthodologie employée : absence de contrôle du risque alpha malgré la multiplicité des mesures et des critères, analyses post-hoc.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude CS40
Les événements indésirables rapportés comme potentiellement ou probablement liés au traitement dans l'étude CS40 ont concerné 12% des patientes du groupe placebo et 19% des patientes du groupe desmopressine. Parmi les cinq patientes ayant eu un événement indésirable conduisant à l'arrêt du traitement, 4 étaient dans le groupe desmopressine 25µg.
Aucune patiente n'a arrêté le traitement en raison d'une natrémie faible ou d'un événement indésirable d'hyponatrémie.

Etude CS41
Les événements indésirables rapportés comme potentiellement ou probablement liés au traitement dans l'étude CS41 ont concerné 15% des patients du groupe placebo et 19% des patients du groupe desmopressine. Dix patients ont eu un événement indésirable conduisant à l'arrêt du traitement, 6 dans le groupe placebo et 4 dans le groupe desmopressine 50 µg. Il s'agissait pour le groupe desmopressine d'une diminution de la natrémie, d'une hyponatrémie, de vertiges et d'un rash cutané. Deux patients âgés de plus de 65 ans du groupe desmopressine 50 µg ont eu une natrémie inférieure à la normale pendant l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : sécheresse de la bouche (13 %), céphalée (3 %), hyponatrémie (3 %) et sensation vertigineuse (2 %). Au total, la desmopressine a été bien tolérée dans tous les groupes de traitement. Aucun événement indésirable inattendu cliniquement pertinent n'a été rapporté. La majorité des événements indésirables apparus en cours de traitement ont été d'intensité faible ou modérée.
Il n'y a pas eu d'effet de dose observé, à l'exception de l'hyponatrémie. Les hyponatrémies ont été généralement transitoires et d'intensité faible et la majorité des cas n'a pas été symptomatique. Un patient du groupe desmopressine 50 µg a arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable d'hyponatrémie. Pour la population des 65 ans et plus, aucun risque particulier n'a été identifié. La majorité des patients a développé une hyponatrémie au cours des premiers jours du traitement ou après une augmentation de la dose.

8.2.2 Données issues des PSUR pour le risque d'hyponatrémie

Des données de pharmacovigilance internationales sont également disponibles pour la période du 01/01/2012 au 30/06/2016. Elles concernent des spécialités à base de desmopressine commercialisées par le laboratoire FERRING SAS : MINIRIN (spray nasal, solution pour administration endonasale ; solution injectable, comprimés de 0,1 mg et 0,2 mg) ; MINIRINMELT lyophilisats oraux (60 µg, 120 µg et 240 µg) et OCTOSTIM (spray nasal, solution injectable).
NOCDURNA a été commercialisé en 2014 au Canada dans le traitement de la nycturie chez l'adulte. L'exposition moyenne à NOCDURNA a été estimée par le laboratoire à 615 patients entre 2012 et 2014, et à 1 100 patients au premier semestre 2016.

Toutes spécialités confondues, entre 2012 et 2014, 181 cas d'hyponatrémie ont été rapportés, dont 136 cas graves. Sur les 181 cas notifiés, 3 ont concerné NOCDURNA (2,2%) sachant que 22 cas (12%) ne précisaient pas le produit utilisé. Deux des 3 cas d'hyponatrémie rapportés pour NOCDURNA ont eu lieu chez des personnes âgées de plus de 65 ans.
En 2015, 121 cas d'hyponatrémies ont été rapportés pour la desmopressine, principalement chez les adultes (35%) et les personnes âgées (47%). Parmi les cas rapportés chez les patients âgés, 21% présentaient une nycturie.

8.2.3 Données issues du RCP

◗ Rétention hydrique et/ou d'une hyponatrémie

L'effet indésirable le plus grave avec la desmopressine est l'hyponatrémie, qui est associée à des céphalées, des nausées, des vomissements, une diminution du taux de sodium sérique, une prise de poids, une perte de connaissance, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, des sensations vertigineuses, une confusion, une diminution de l'état de conscience et, dans les cas sévères, des convulsions et un coma.

Par rapport aux hommes, les femmes ont un risque supérieur d'hyponatrémie. Une posologie plus faible chez les femmes vise à réduire ce risque.

Le risque d'hyponatrémie chez les sujets âgés de 65 ans et plus, est réduit par la surveillance de la natrémie dans ce groupe d'âge. En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une hyponatrémie, la desmopressine doit être interrompue. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte et la natrémie surveillée. NOCDURNA doit être interrompu si la natrémie chute au-dessous de la limite inférieure de la normale, soit 135 mmol/L.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité de NOCDURNA a été établie dans deux études randomisées contrôlées versus placebo, double aveugle chez respectivement 268 femmes (étude CS40, desmopressine lyophilisat oral 25 microgrammes/j versus placebo) et 395 hommes (étude CS41, desmopressine lyophilisat oral 50 microgrammes/j et 75 microgrammes/j versus placebo). Les patients inclus avaient une nycturie définie comme une moyenne de 2 mictions nocturnes et plus par nuit ; une polyurie a été observée également chez 89 % des femmes et 87 % des hommes. Tous les patients inclus dans les études CS40 et CS41 ont suivis les mesures hygiéno-diététiques (groupe traitement et groupe placebo).

Dans les deux études, la réduction du nombre moyen de mictions par nuit et l'augmentation de la proportion de patients répondeurs au cours des 3 mois de traitement ont été statistiquement significativement plus élevés dans les groupes de traitement desmopressine que dans les groupes placebo :

- la diminution du nombre moyen ajusté de mictions nocturnes à partir de l'inclusion a été de :
  - chez les femmes (étude CS40) : -1,46 sous desmopressine (D) 25 µg/j versus -1,24 sous placebo, soit une différence en faveur de la desmopressine de - 0,22 [0,02 ; 0,42], p = 0,028
  - chez les hommes (étude CS41), -1,25 sous D 50 µg/j) versus -0,88 sous placebo, soit une différence en faveur de la desmopressine de -0,37 [0,17 ; 0,57], p = 0,0003.
- environ deux fois plus de patients ont été répondeurs au traitement (réduction > 33% du nombre de mictions) dans les groupes desmopressine par rapport aux groupes placebo dans les deux études (OR 1,85 avec p=0,0061 chez les femmes ; OR 1,98 avec p=0,0009 chez les hommes).

Les données disponibles évaluant l'impact sur la qualité de vie et la qualité du sommeil n'ont qu'un caractère exploratoire.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux études cliniques ont été : sécheresse de la bouche (13 %), céphalée (3 %), hyponatrémie (3 %) et sensation vertigineuse (2 %). L'effet indésirable le plus grave sous desmopressine est l'hyponatrémie, qui est associée à des céphalées, des nausées, des vomissements, une diminution du taux de sodium sérique, une prise de poids, une perte de connaissance, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, des sensations vertigineuses, une confusion, une diminution de l'état de conscience et, dans les cas sévères, des convulsions et un coma. Dans les études cliniques, l'hyponatrémie a

été constatée, dans la majorité des cas, au cours des premiers jours du traitement ou après une augmentation de la dose.
Selon le RCP, les femmes ont un risque supérieur d'hyponatrémie, qui pourrait être dû à une sensibilité plus élevée des tubules rénaux à la vasopressine et à ses analogues chez les femmes comparativement aux hommes. Les recommandations posologiques plus faibles chez les femmes visent à réduire ce risque. Le risque d'hyponatrémie chez les sujets âgés de 65 ans et plus, est réduit par la surveillance de la natrémie dans ce groupe d'âge

Discussion :

- La transposabilité des résultats des deux études n'est pas assurée à une population plus âgée et plus gravement atteinte :
    - près d'un patient sur deux avaient un âge médian inférieur à 65 ans à l'inclusion.
    - une majorité des patients (57% des femmes et 56% des hommes inclus) avaient moins de 3 mictions nocturnes et seulement un tiers d'entre eux avaient 3 à 4 mictions par nuit.
    - La durée de l'étude a été courte (3 mois).
    - Les contraintes en termes de médicaments autorisés sont éloignées des conditions réelles d'utilisation.
- Chez ces patients, la taille d'effet en faveur de la desmopressine et en comparaison au placebo a été faible. Dans le cas de MINIRIN et MINIRINMELT, la réduction moyenne observée dans les études NOCT 2A (chez les hommes) et NOCT 2B (chez les femmes), de l'ordre de 0,8 miction par nuit, avait été considérée comme modeste. L'impact de la desmopressine (NOCDURNA) sur la qualité de vie et les troubles du sommeil n'est toujours pas clairement établi.
- Les données présentées ne modifient pas l'évaluation faite précédemment pour l'utilisation de la desmopressine à des doses plus élevées comme celles préconisées pour MINIRIN et MINIRINMELT chez l'adulte de moins de 65 ans :
    - chez l'homme, la posologie préconisée est de 50 µg/j, la posologie de 75 µg/j n'ayant pas été validée sur la base des résultats de l'étude CS41.
    - chez la femme, selon les résultats de l'étude de recherche de dose CS29, il n'a pas été observé de gain supplémentaire de l'effet pharmacodynamique au-delà de 25 µg/j. De plus, l'augmentation des doses à 50 µg/j n'a pas été plus efficace et a été associée à une multiplication par 5 du risque d'hyponatrémie comparativement aux hommes dans le groupe d'âge des plus de 50 ans (p = 0,015).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, NOCDURNA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre de la procédure d'enregistrement européenne, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude post-AMM (étude PASS : Post autorisation Safety Study). Le calendrier n'est pas encore défini, le protocole étant toujours en cours d'évaluation. Selon le planning prévisionnel, l'étude devrait débuter en juin 2017 et se terminer en 2022. L'objectif de cette étude est notamment de décrire (incidence, prévalence) la survenue des effets indésirables de la desmopressine dont les hyponatrémies chez les patients traités pour une nycturie associée à une polyurie nocturne idiopathique. L'étude doit collecter des données notamment chez des patients âgés de plus de 65 ans avec un suivi d'au moins 12 mois.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les modifications diététiques et comportementales doivent être proposées chez tous les patients ayant une nycturie associée à une polyurie nocturne idiopathique.
Chez l'adulte, un traitement pharmacologique à visée symptomatique à base de desmopressine peut être proposé sachant qu'elle est contre-indiquée en cas d'antécédents connus d'hyponatrémie, de polydipsie ou potomanie, d'insuffisance cardiaque ou d'autre affection associée à une surcharge hydrique suffisante pour nécessiter un traitement par diurétiques et en cas d'insuffisance rénale modérée et sévère. La desmopressine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique.
Chez les sujets de moins de 65 ans, MINIRINMELT (non pris en charge en France) est recommandée à la posologie initiale est de 60 µg/j. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie peut être progressivement augmentée jusqu'à 240 µg/j, en respectant un intervalle d'une semaine entre chaque augmentation de posologie. En l'absence d'effet clinique obtenu dans les 4 semaines suivant la détermination de la dose minimale efficace, le traitement doit être interrompu conformément au RCP. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Place de NOCDURNA
NOCDURNA est une nouvelle spécialité à base de desmopressine mais contrairement à MINIRINMELT et MINIRIN, elle peut être prescrite chez l'adulte sans limite d'âge. La posologie recommandée varie selon le sexe : 25 µg/j chez la femme et 50 µg/j chez l'homme. Les patients âgés de 65 ans et plus recevant la desmopressine ont un risque accru d'hyponatrémie et d'insuffisance rénale. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'augmenter la posologie chez ces patients même si l'effet obtenu n'est pas satisfaisant. De plus, selon le RCP, la poursuite du traitement doit être envisagée avec prudence chez les patients ne montrant pas de bénéfice thérapeutique au-delà de 3 mois. En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une rétention hydrique et/ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées/vomissements, prise de poids, et convulsions dans les cas sévères), le traitement doit être interrompu et réévalué. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte et la natrémie étroitement surveillée. NOCDURNA doit être arrêté si la natrémie chute au-dessous de 135 mmol/L.

Compte tenu des données cliniques disponibles établissant une quantité d'effet faible, sans pertinence clinique en comparaison au placebo, du risque d'hyponatrémie sévère par interactions médicamenteuses chez les sujets âgés polymédiqués, NOCDURNA dans le traitement de la nycturie associée à une polyurie nocturne idiopathique n'a pas de place.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

◗ La nycturie est un symptôme qui, associé à une polyurie nocturne idiopathique, altère la qualité de vie (troubles du sommeil notamment) lorsque important. Elle est rencontrée le plus souvent chez les personnes âgées de plus de 65 ans.
◗ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de la desmopressine est faible en comparaison au placebo sans pertinence clinique.
◗ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse pour les patients de 65 ans et plus. D'autres spécialités à base de desmopressine, non remboursables, peuvent être prescrites chez ceux de moins de 65 ans.
◗ NOCDURNA dans le traitement de la nycturie associée à une polyurie nocturne idiopathique n'a pas de place.

◗ **Compte tenu de :**
- **la faible gravité du symptôme,**
- **malgré un besoin médical non couvert, en particulier chez les sujets de plus de 65 ans,**
- **des risques et conséquences d'une hyponatrémie dans cette population**
- **d'une taille d'effet sur la nycturie faible, sans pertinence clinique, documentée uniquement à court terme, chez des patients d'âge médian 62 ans,**
- **d'un impact attendu sur la qualité de vie restant à établir,**

NOCDURNA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NOCDURNA est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.