

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 juin 2016

desmopressine

MINIRINMELT 60 µg, lyophilisat oral

B/30 (CIP : 34009 3693104 6)

B/100 (CIP : 34009 3693110 7)

MINIRINMELT 120 µg, lyophilisat oral

B/30 (CIP : 34009 3693133 6)

B/100 (CIP : 34009 3693156 5)

MINIRINMELT 240 µg, lyophilisat oral

B/30 (CIP : 34009 3693179 4)

MINIRIN 0,1 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 3622021 8)

B/60 (CIP : 34009 362 2038 6)^o

B/90 (CIP : 34009 3315750 0)

MINIRIN 0,2 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 3622044 7)

B/60 (CIP : 34009 3622050 8)

B/90 (CIP : 34009 3315738 8)

MINIRIN 0,1 mg/mL, solution pour administration endonasale

Boîte de 1 flacon de 2,5 mL + 2 cathéters gradués (CIP : 34009 3233199 4)

MINIRIN SPRAY 10 µg/dose, solution endonasale

Boîte de 1 flacon pulvérisateur de 2,5 mL (25 doses) (CIP : 34009 3305504 2)

OCTIM 150 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale

Boîte de 1 flacon pulvérisateur de 2,5 mL (25 doses) (CIP : 34009 3547331 8)

Laboratoire FERRING SAS

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC (2014) | H01BA02 (hormones de la post hypophyse) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | <p><u>MINIRIN 0,1 et 0,2 mg – MINIRINMELT 60 µg, 120 µg et 240 µg : formes orales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • « Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso- sensible. • 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. La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois. » <p><u>MINIRIN SPRAY – MINIRIN 0,1 mg/ml : formes endonasales</u></p> <p>« Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible. »</p> <p><u>OCTIM</u></p> <p>« Prévention et traitement des accidents hémorragiques survenant au cours de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'hémophilie A mineure (taux de facteur VIII supérieur à 5 %), - la maladie de Willebrand à l'exception des formes sévères (type 3 ou type 2b), - et, chez les conductrices d'hémophilie A à risque hémorragique. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| Date initiale AMM (procédure nationale) | MINIRINMELT 60 µg et 120 µg, 240 µg, lyophilisat oral 08 août 2005 MINIRIN 0,1 mg et 0,2 mg comprimés 21 décembre 1988 MINIRIN SPRAY 10 µg /dose, solution endonasale 08 février 1988 MINIRIN 0,1 mg/ml, solution pour administration endonasale 22 janvier 1980 OCTIM 150 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale 31 juillet 1996 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | MINIRIN 0,1 et 0,2 mg – MINIRINMELT : formes orales MINIRIN Spray – MINIRIN 0,1 mg/ml : formes endonassales Liste II OCTIM : pulvérisation nasale Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière |
| Classement ATC | Année 2014 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

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22 septembre 2007 (JO du 13/03/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 23 septembre 2009, la Commission avait estimé que le service médical rendu restait important pour :

- MINIRIN, comprimé et MINIRINMELT, lyophilisat dans les 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 ».
- MINIRIN SPRAY et MINIRIN 0,1mg/ml, formes endonassales, dans l'indication « Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible ».
- OCTIM, dans l'ensemble des indications de l'AMM.

Le service médical rendu dans l'indication de MINIRIN et MINIRINMELT « Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne » restait insuffisant.

L'indication « Etude du pouvoir de concentration du rein » des formes endonassales de desmopressine (MINIRIN et MINIRIN SPRAY) n'est inscrite que sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription de ces spécialités dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

MINIRIN 0,1 et 0,2 mg – MINIRINMELT 60 µg, 120 µg et 240 µg : formes orales

- « Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- 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. La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois.
- Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne. »

MINIRIN SPRAY – MINIRIN 0,1 mg/ml : formes endonasales

- « Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Etude du pouvoir de concentration du rein. »

OCTIM

« Prévention et traitement des accidents hémorragiques survenant au cours de :

- l'hémophilie A mineure (taux de facteur VIII supérieur à 5 %),
- la maladie de Willebrand à l'exception des formes sévères (type 3 ou type 2b),
- et, chez les conductrices d'hémophilie A à risque hémorragique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR et Bridging Report couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2013). Les principaux événements indésirables rapportés ont été :

- une hyponatrémie : 230 cas d'hyponatrémie dont 117 cas graves ont été rapportés.
- des événements thromboemboliques (dont 11 cas graves : infarctus du myocarde, AVC, thrombose artérielle et/ou veineuse) ; à la demande des autorités autrichiennes, le laboratoire a mis en place une surveillance particulière de ces effets.
- des réactions anaphylactoïdes : 20 cas ont été rapportés (rash, urticaire, dyspnées et œdèmes).

► Dans le cadre du plan de gestion de risques, le laboratoire a mis en place un observatoire national sur la sécurité d'emploi de MINIRINMELT et MINIRIN dans l'énurésie nocturne isolée, entre décembre 2007 et décembre 2009. Cette étude a inclus 424 patients traités par MINIRINMELT et 70 patients par MINIRIN. L'analyse descriptive des données dans la population analysable a retrouvé 6 cas de céphalées (symptôme d'alarme d'une intoxication par l'eau)

pendant la première cure de traitement par MINIRINMELT) et aucun cas pendant la première cure de traitement par MINIRIN).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « 4.8 Effets indésirables », « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » ou « 4.3 Contre-indications » n'a été réalisée.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015), ces spécialités à base de desmopressine ont fait l'objet de :

- 113 842 prescriptions pour les spécialités MINIRINMELT, majoritairement prescrit dans l'incontinence urinaire (65 %) ;
- 14 701 prescriptions pour les spécialités MINIRIN comprimés et 2 306 pour les spécialités MINIRIN solution endonasale et MINIRIN SPRAY ;
- la spécialité OCTIM n'est pas suffisamment prescrite en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les maladies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription du 23 septembre 2009, la place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée dans les indications de l'AMM.

Diabète insipide d'origine centrale^{1,2}

Le traitement du diabète insipide d'origine centrale repose essentiellement sur la substitution hormonale, par l'administration de desmopressine qui est la molécule de choix. Parallèlement, il faut veiller à une hydratation adéquate.

Ainsi, dans une situation aiguë, le choix de la voie d'administration de desmopressine (IV, endonasale ou orale) et de réhydratation se fait en fonction de l'état de conscience du patient et de la sévérité de la déshydratation.

En situation chronique, la desmopressine peut s'administrer par voie nasale ou orale, en particulier sublinguale.

Le principal risque du traitement est une hyponatrémie en cas d'inadéquation entre la prise de desmopressine et les apports hydriques. Le patient doit donc être informé des symptômes d'hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements).

Enurésie nocturne chez le sujet de plus de 6 ans³

La prise en charge de l'énurésie nocturne chez l'enfant est globale et passe en première approche par une démarche d'information et d'éducation avec prescription hygiéno-diététique et tenue d'un calendrier mictionnel. Lorsque ces mesures hygiéno-diététiques seules sont inefficaces, des traitements spécifiques peuvent être associés, à partir de 6 ans pour les traitements médicamenteux : la desmopressine, l'oxybutynine en cas d'échecs de la desmopressine chez les enfants suspectés d'avoir une faible capacité vésicale nocturne, ou encore les systèmes d'alarme ; ces traitements peuvent être combinés chez les patients réfractaires à la monothérapie.

La prise de desmopressine par voie orale implique une information du patient et de ses parents sur l'adaptation des prises hydriques et les effets indésirables en particulier le risque d'intoxication à

¹ Orphanet. Urgences. Diabète insipide d'origine centrale. http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE_URGENCE_D2 [accédé le 02/06/2016]

² Köhler Ballan B, Hernandez A, Gonzalez Rodriguez E. Diabète insipide central : diagnostic et prise en charge. Rev Med Suisse 2012;2158-64.

³ Aubert D, Berard E, Blanc JP. Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts. Prog Urol 2010;20:343-9.

l'eau. Si le traitement par desmopressine est efficace, il est poursuivi à dose minimale pour 3 mois environ puis arrêté afin d'apprécier la capacité naturelle de l'enfant à se contrôler et il peut être renouvelé pour 3 mois supplémentaires.

Nycturie associée à une polyurie nocturne⁴

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.

Hémophilie A mineure et Maladie de Willebrand⁵

La prise en charge de l'hémophilie A ou de la maladie de Willebrand est multidisciplinaire au sein d'un centre de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques (CRTH).

Le traitement médicamenteux de l'hémophilie A est substitutif (dérivés plasmatiques ou produits issus du génie génétique appelés recombinants). Il peut être administré à la suite d'une hémorragie (traitement à la demande) ou en prévention des saignements (traitement prophylactique).

La desmopressine peut constituer une alternative au traitement substitutif chez les patients ayant une hémophilie A mineure, une maladie de Willebrand (à l'exception des formes sévères type 2B ou 3 qui ne répondent pas ou peu) ou chez les conductrices d'hémophilie A à risque hémorragique en prophylaxie ou en traitement des accidents hémorragiques.

En cas d'accident hémorragique chez les patients avec une hémophilie A mineure, la desmopressine n'est indiquée que chez les patients déjà connus pour être répondeurs ou identifiés par un test de réponse thérapeutique.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 septembre 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Diabète insipide

- ▶ Le diabète insipide 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/effets indésirables 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.

⁴ Peyronnet B, Pradère B, Bruyère F. Prise en charge de la nycturie : une entité nosologique au sein des troubles mictionnels de l'homme. Prog Urol 2014;24:80-86.

⁵ Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007

5.1.2 Enurésie nocturne

- ▮ L'énurésie nocturne 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/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▮ Ces spécialités sont un médicament de première intention, à utiliser lorsque les mesures hygiéno-diététiques seules sont inefficaces.
- ▮ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.

5.1.3 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.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication ne peut être défini.
- ▮ 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.

5.1.4 Hémophilie A mineure et Maladie de Willebrand

- ▮ L'hémophilie A et la maladie de Willebrand sont responsables d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital.
 - ▮ La desmopressine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique ou préventif.
 - ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
 - ▮ La desmopressine peut constituer une alternative au traitement substitutif chez les patients ayant une hémophilie A mineure, une maladie de Willebrand (à l'exception des formes sévères type 2B ou 3 qui ne répondent pas ou peu) ou chez les conductrices d'hémophilie A à risque hémorragique en prophylaxie ou en traitement des accidents hémorragiques.
- En cas d'accident hémorragique chez les patients avec une hémophilie A mineure, la desmopressine n'est indiquée que chez les patients déjà connus pour être répondeurs ou identifiés par un test de réponse thérapeutique.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu reste important pour :

- **MINIRIN, comprimé et MINIRINMELT, lyophilisat oral dans les 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** ».
- **MINIRIN SPRAY et MINIRIN 0,1mg/ml, formes endonasales, dans l'indication :**
« **Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible** ».
- **OCTIM, dans l'ensemble des indications de l'AMM.**

La Commission considère que le service médical rendu reste insuffisant pour MINIRIN comprimé et MINIRINMELT dans l'indication « Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour :

- **MINIRIN**, comprimé et **MINIRINMELT**, lyophilisat oral, dans les 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».
- **MINIRIN SPRAY** et **MINIRIN 0,1mg/ml**, formes endonasales dans l'indication « Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible ».
- **OCTIM**, dans l'ensemble des indications de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication du « traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne » pour **MINIRIN** comprimé et **MINIRINMELT**.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.