

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019***oxybutynine (chlorhydrate)****DITROPAN 5 mg, comprimé sécable****B/60 (CIP : 34009 327 307 5 9)**

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	G04BD04 (antispasmodique urinaire, anticholinergique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Chez les enfants de plus de 5 ans : énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'efficacité de l'oxybutynine disponibles, très limitées et de faible niveau de preuve dans le traitement de l'énurésie nocturne avec hyperactivité du détrusor chez l'enfant de plus de 5 ans ; - du profil de tolérance de l'oxybutynine chez l'enfant (effets anticholinergiques, effets sur le système nerveux central) pouvant être très fréquents et de nature à limiter la poursuite du traitement en cas de traitement prolongé, <p>la Commission considère que DITROPAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association avec une thérapie non médicamenteuse et en cas d'échec d'un autre traitement dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p>
ISP	DITROPAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>DITROPAN, en association à une thérapie non médicamenteuse, est un médicament de seconde intention. Il est à noter que les données d'efficacité ont été obtenues majoritairement en association à la desmopressine.</p> <p>La Commission recommande que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'oxybutynine (DITROPAN) ne soit prescrite qu'après avis d'un spécialiste. - une réévaluation du rapport efficacité/effets indésirables soit faite régulièrement afin de décider de la poursuite ou non de ce traitement.
Recommandations de la commission	<p>► Conditionnement</p> <p>Il est mal adapté aux conditions de prescription dans l'énurésie nocturne de l'enfant.</p> <p>La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. De plus, le rapport d'évaluation européen de 2010 relevait que des formes galéniques adaptées à l'usage pédiatrique (solution, sirop) étaient commercialisées en Europe mais uniquement dans quatre pays : Belgique, Irlande, Luxembourg et Royaume-Uni.</p> <p>► Autre recommandation</p> <p>Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de DITROPAN 5 mg, comprimé.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure nationale): 17/07/1984 dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vessies neurogènes spastiques. - Impériosité urinaire chez la femme, avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable à l'exclusion des incontinences d'effort. - Enurésie, exclusivement lorsque le contexte clinique témoigne d'une immaturité vésicale (présence de troubles urinaires diurnes). <p>Le libellé des indications a été revu le 27/09/2012 (procédure d'harmonisation européenne) comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Adultes et enfant de plus de 5 ans : Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor). - Enfants de plus de 5 ans : énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement. »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	<p>2018 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G04 Médicaments urologiques G04B Médicaments urologiques G04BD Médicaments de l'incontinence urinaire G04BD04 oxybutynine</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'une extension d'indication de la spécialité DITROPAN 5 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics « chez les enfants de plus de 5 ans, dans l'énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement ».

L'oxybutynine, un antispasmodique de type anticholinergique, en réduisant la contractilité du détrusor, diminue l'amplitude et la fréquence des contractions vésicales et la pression intravésicale.

Pour rappel, le 26 juin 2013, suite à une saisine du CEPS en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale, la Commission a réévalué, les médicaments anticholinergiques (CERIS, DITROPAN, TOVIAZ et VESICARE) dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale.

La commission a octroyé un SMR modéré à ces 4 spécialités, dont DITROPAN, chez l'adulte. DITROPAN a obtenu une ASMR V alors que les 3 autres spécialités ont obtenu une ASMR IV en termes de tolérance par rapport à DITROPAN chez les patients adultes avec hyperactivité vésical considérant que « les nouvelles données retrouvées dans la littérature (méta-analyses de méthodologie rigoureuse) confirment la supériorité de VESICARE par rapport à DITROPAN en

termes de tolérance et apportent des données pour CERIS et TOVIAZ qui confortent les précédentes évaluations, compte tenu :

- de l'efficacité comparable entre les quatre anticholinergiques,
- d'un meilleur profil de tolérance pour CERIS, VESICARE et TOVIAZ par rapport à DITROPAN étayé par des recommandations internationales récentes et des méta-analyses de bonne qualité méthodologique,
- de l'absence de donnée permettant de distinguer CERIS, VESICARE et TOVIAZ en termes de performance clinique,
- du profil de tolérance médiocre de DITROPAN notamment chez le sujet âgé ce qui soulève des préoccupations ».

L'obtention de l'extension d'indication dans le traitement de l'énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor chez l'enfant de plus de 5 ans obtenu le 27 septembre 2012 (harmonisation des RCP européens) n'avait pas été évaluée à cette occasion « sachant qu'elle n'avait pas fait l'objet d'un dépôt formel par le laboratoire. », d'où cette évaluation.

Le renouvellement d'inscription de DITROPAN dans ses autres indications de l'AMM fait l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Adultes et enfants de plus de 5 ans :

Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor).

Chez les enfants de plus de 5 ans :

Enurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non-médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement. »

04 POSOLOGIE

Dans l'énurésie nocturne : « Enfant de plus de 5 ans : la posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour sera augmentée individuellement jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. La posologie recommandée est de 0,3 à 0,4 mg/kg de poids corporel et par jour ; la dose maximale est précisée dans le tableau ci-dessous » :

Age	Posologie
5 à 9 ans	2,5 mg, trois fois par jour
9 à 12 ans	5 mg, deux fois par jour
12 ans et plus	5 mg, trois fois par jour

05 BESOIN MEDICAL

L'énurésie nocturne¹ est un symptôme caractérisé par une miction normale et involontaire survenant pendant le sommeil chez un enfant de plus de 5 ans sans lésion organique urinaire ni neurologique. L'énurésie est dite "primaire" lorsque la propreté nocturne n'a jamais été acquise, et "secondaire" lorsque l'enfant a déjà été propre pendant plus de 6 mois consécutifs.

¹ L'énurésie est un symptôme nocturne ou diurne (pendant la sieste)

L'énurésie nocturne primaire est dite isolée (ENPI) s'il n'existe aucun autre symptôme, en particulier diurne, ni de dysurie. On peut distinguer deux formes : ENPI polyurique pure avec capacité vésicale normale² et ENPI avec capacité vésicale réduite³.

L'intensité de l'énurésie peut être qualifiée de modérée (< 1 épisode par semaine), moyenne (1 à 2 épisodes par semaine) ou sévère (> 3 épisodes par semaine)⁴.

C'est une maladie fréquente qui touche environ 10 % des enfants âgés de 5 à 10 ans, et plus souvent les garçons^{4,5}. Les troubles avec déficit d'attention et hyperactivité (TDAH) sont associés à l'ENPI dans environ 10% des cas⁶. Le diagnostic est clinique et comporte l'élimination d'une pathologie sous-jacente (uropathie, trouble neurologique, polyuropolydipsie, signes diurnes d'immaturation vésicale, infection urinaire, constipation, encoprésie et troubles psychologiques)⁷.

L'énurésie peut avoir un impact psychologique, familial et social, avec une mauvaise estime de soi et un sentiment d'humiliation pouvant aboutir à un repli sur soi de l'enfant. Elle est parfois plus mal vécue par la famille que par l'enfant lui-même.

Les objectifs de la prise en charge sont d'accélérer la disparition des symptômes et de réduire le retentissement personnel, familial et social, sachant que l'ENPI disparaît en général spontanément (taux de guérison de 15% par an).

Les enfants de plus de 6 ans ayant plus de 3 épisodes d'énurésie par semaine, s'ils sont motivés, relèvent d'une prise en charge médicale. Celle-ci repose, en 1^{ère} intention, sur une démarche d'information et d'éducation⁸ de l'enfant ainsi que par le suivi de règles hygiéno-diététiques pendant 1 à 3 mois⁹.

En cas d'échec de la prise en charge non médicamenteuse, les patients motivés¹⁰ font l'objet d'une recherche d'orientation clinique (polyurie nocturne, petite capacité vésicale, pas d'orientation clinique). La desmopressine (MINIRIN ; MINIRINMELT) est un médicament de 1^{ère} intention chez l'enfant âgé de 6 ans ou plus. Un traitement par système d'alarme¹¹ peut également être utilisé, seul ou en complément de ce traitement médicamenteux. DITROPAN est le seul anticholinergique ayant l'AMM en pédiatrie, en association avec une thérapie non médicamenteuse, en cas d'échec des autres traitements.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est justifié et en cas d'échec de la desmopressine (inefficacité ou intolérance), le besoin médical est partiellement couvert par les mesures non médicamenteuses. Un traitement associant desmopressine + système d'alarme est une option.

² L'énurésie nocturne primaire isolée (ENPI) avec capacité vésicale normale est évoquée devant une diurèse nocturne importante et une osmolalité urinaire nocturne basse.

³ L'ENPI avec capacité vésicale réduite est évoquée en cas de mictions fréquentes mais peu abondantes.

⁴ Vande Walle J, Rittig S, Bauer S et al. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. Eur J Pediatr 2012;171:971-83.

⁵ eVidal-2018 Enurésie de l'enfant, mise à jour le 18 Octobre 2018

⁶ Auberta D, Berardb E, Blanc JP et al. Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts. Prog Urol 2010;20:343-49.

⁷ Il convient de vérifier l'absence d'uropathie, de trouble neurologique, de polyuropolydipsie, de signes diurnes d'immaturation vésicale (fuites urinaires, pollakiurie, impériosités mictionnelles), d'infection urinaire, de constipation, d'encoprésie et de troubles psychologiques.

⁸ Informer (schéma de l'appareil urinaire, mécanismes de la miction, de l'énurésie), rassurer l'enfant.

⁹ Limitation des apports liquidiens après 17 heures, miction programmée avant le coucher, facilitation de l'accès aux toilettes...

¹⁰ Les médicaments proposés ne sont pas sans risques et ne peuvent être prescrits qu'à des enfants **de plus de 6 ans, motivés** et capables de comprendre les éléments suivants : la prise du médicament doit être régulière ; elle expose à des effets indésirables rares si le traitement est bien conduit ; les rechutes sont fréquentes, 4 à 6 mois de traitement sont nécessaires

¹¹ Les dispositifs d'alarme contre l'énurésie visent à enseigner à l'enfant à réagir à une vessie pleine pendant son sommeil. L'alarme retentit lorsque l'enfant commence à uriner. Elle peut lui apprendre à se réveiller au son de l'alarme puis, par approximation, à associer son réveil à la sensation d'une vessie pleine. Légers et portatifs, les systèmes d'alarme miniatures sont fixés au corps et activés par de petites piles. Sensibles à quelques gouttes d'urine, ils se déclenchent très rapidement, et les jeunes enfants peuvent les faire fonctionner sans problème.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent médicamenteux à DITROPAN.

A noter que certains antidépresseurs (clomipramine, amitriptyline, ...) bien qu'ayant une AMM chez l'enfant dans l'énurésie nocturne, n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu de leurs effets indésirables (cf. avis de la Commission)¹². La desmopressine est un médicament de 1^{ère} intention de l'énurésie nocturne.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La place de la prise en charge non médicamenteuse du traitement de l'ENPI est essentielle et intervient comme traitement de 1^{ère} intention, avant l'instauration éventuelle d'un traitement médicamenteux. Elle comprend des règles hygiéno-diététiques (limitation des apports liquidiens après 17 heures ; facilitation de l'accès aux toilettes) et des méthodes éducatives comportementales (tenue d'un calendrier mictionnel, thérapie comportementale, reprogrammation mictionnelle miction).

Des dispositifs d'alarme sensibles à quelques gouttes d'urine sont aussi utilisés, seuls ou en association au traitement médicamenteux.

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent en cas d'échec du traitement par desmopressine seule. La prescription de la desmopressine en association à un système d'alarme est un comparateur pertinent dans les formes réfractaires.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge

DITROPAN 5 mg, comprimé est pris en charge en Europe dans les indications de l'AMM dans les seuls pays suivants : Allemagne, Belgique, Espagne et Royaume-Uni.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement de l'énurésie nocturne de l'enfant, le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique ayant évalué l'efficacité de DITROPAN. Les données d'efficacité repose sur une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'oxybutynine chez l'enfant a été faite en 2010 dans le cadre de l'article 45 du Règlement Pédiatrique¹³. Un résumé de ce rapport est présenté ci-dessous. Par ailleurs, le laboratoire a présenté des données de pharmacovigilance, notamment chez l'enfant.

¹² Les médicaments concernés sont : LAROXYL (cf. avis 20/07/2016), ELAVIL (cf. avis du 30/11/2016), TOFRANIL (cf. avis du 07/12/2016), ANAFRANIL (cf. avis du 11/01/2017).

¹³ Rapporteur's Final Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended. OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE. Ditropan, Dridase, and Cystrin Oral formulations UK/W/017/pdWS/001. 6 September 2010.

08.1 Efficacité

Dans l'énurésie nocturne de l'enfant, les conclusions du rapport d'évaluation daté du 6 septembre 2010 sont les suivantes :

- l'efficacité de l'oxybutynine reste controversée chez l'enfant. Les études de méthodologie les plus solides ne permettent pas de conclure à l'efficacité de l'oxybutynine versus placebo¹⁴ ou versus une méthode éducative comportementale¹⁵.
- quelques données de la littérature suggèrent que l'oxybutynine serait plus active chez certains enfants, en cas d'énurésie nocturne liée à une hyperactivité du détrusor à l'origine d'une incontinence de jour et de nuit, comme traitement de 2^{ème} intention, en tenant compte d'une étude randomisée versus toltrérodine (hors AMM)¹⁶ et d'une étude non comparative (N=17/36)¹⁷.
- selon 2 études contrôlées, randomisées, l'association desmopressine + oxybutynine a été plus efficace que la desmopressine seule pour diminuer les épisodes d'incontinence chez des enfants ayant une énurésie monosymptomatique¹⁸ sachant que dans l'une des études¹⁹, l'énurésie n'était monosymptomatique que chez 47% des enfants ce que retrouve une méta-analyse²⁰.
- selon une méta-analyse Cochrane ayant évalué l'efficacité de plusieurs médicaments utilisés dans l'énurésie nocturne chez les enfants dont l'oxybutynine (4 études ont été incluses et 8 exclues), les données sont insuffisantes pour juger de l'efficacité de l'oxybutynine.

Au final, le rapport européen indique que l'oxybutynine pourrait s'avérer utile chez les enfants atteints d'énurésie due à une hyperactivité du détrusor, lorsque d'autres interventions thérapeutiques ont échoué. Le rapport conclut que la majorité des études contrôlées contre placebo ne démontrent pas clairement le bénéfice thérapeutique de l'oxybutynine chez l'enfant dans l'énurésie et que son utilisation doit être prudente et seulement après échec des autres traitements.

08.2 Effets indésirables

► Données issues du rapport d'évaluation européen

L'oxybutynine expose les enfants fréquemment à des effets indésirables anticholinergiques périphériques : constipation, nausées, bouche sèche, flushes et peau desséchée.

L'oxybutynine traverse la barrière hémato-encéphalique ; il est à l'origine d'effets indésirables sur le système nerveux central qui sont très fréquents chez l'enfant. Il s'agit essentiellement d'hallucinations, de maux de tête, de convulsions, de somnolence et de cauchemars.

► Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des données de tolérance (PBRER couvrant la période du 18 juillet 2012 au 17 juillet 2017) sur l'utilisation post-AMM dans la population pédiatrique. Cumulativement, l'administration d'oxybutynine dans la population pédiatrique a été rapportée dans environ 20%

¹⁴ Lovering JS, Tallett SE, McKendry JB. Oxybutynin efficacy in the treatment of primary enuresis. *Pediatrics* 1988;82:104-6.

¹⁵ Van Hoeck KJ, Bael A, Van Dessel E et al. Do holding exercises or antimuscarinics increase maximum voided volume in monosymptomatic nocturnal enuresis? A randomized controlled trial in children. *J Urol* 2007;178: 2132-6.

¹⁶ Kilic N, Balkan E, Akgoz S, et al. Comparison of the effectiveness and side-effects of tolterodine and oxybutynin in children with detrusor instability. *Int J Urol* 2006;13:105-8.

¹⁷ Koşar A, Arikan N, Dinçel C. Effectiveness of oxybutynin hydrochloride in the treatment of enuresis nocturna -a clinical and urodynamic study. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:115-8.

¹⁸ Caione P, Arena F, Biraghi M et al. Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol* 1997;31:459-63.

¹⁹ Lee T, Suh HJ, Lee HJ, et al. Comparison of effects of treatment of primary nocturnal enuresis with oxybutynin plus desmopressin, desmopressin alone or imipramine alone: a randomized controlled clinical trial. *J Urol* 2005;174:1084-7.

²⁰ Deshpande AV, Caldwell PHY, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD002238. DOI: 10.1002/14651858.CD002238.pub2.

des cas depuis le début de commercialisation et dans 26% des cas sur la période du PBRER. Au cours de cette période, 121 évènements indésirables ont été rapportés.

Trois nouveaux signaux, validés par l'ANSM, ont conduit à modifier l'information du RCP :

- la survenue possible d'une dépendance à l'oxybutynine chez les patients ayant une histoire médicale d'abus médicamenteux ;
- la potentialisation des effets indésirables neuropsychiatriques chez les patients avec une histoire médicale de maladie de Parkinson ;
- l'interaction médicamenteuse entre l'oxybutynine et les médicaments prokinétiques.

Par ailleurs, parmi les risques importants identifiés, les enfants ont un risque accru pour deux d'entre eux :

- **surdosage aigu avec symptômes d'insuffisance circulatoire, de paralysie et de coma en raison de leur plus grande sensibilité aux effets de ce médicament.**
- **coup de chaleur.**

Les autres risques importants connus sont, pour rappel, les suivants :

- hypersensibilité incluant la survenue possible d'un angioedème (œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux transitoires et récidivants responsables d'un gonflement localisé et/ou de douleur abdominale)
- pseudo-obstruction gastro-intestinale
- glaucome à angle fermé
- dépendance à l'oxybutynine
- convulsions généralisées.

En France, DITROPAN (oxybutynine) ne fait pas l'objet d'un suivi national ni d'une enquête de pharmacovigilance en cours avec l'ANSM. Il n'y a pas de Plan de Gestion de Risques (PGR).

► **Données issues du RCP**

La rubrique « Mises en garde » du RCP fait état en particulier en cas d'utilisation chez des enfants des informations suivantes :

- le chlorhydrate d'oxybutynine doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, les patients atteints de la maladie de Parkinson **et les enfants** qui ont un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables, ainsi que chez les patients présentant une neuropathie végétative, un trouble sévère de la motilité gastro-intestinale, une affection hépatique ou rénale, une tachyarythmie, une insuffisance vasculaire cérébrale.
- chez les enfants :
 - En raison de données d'efficacité et de tolérance insuffisantes, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 5 ans.
 - L'expérience est limitée sur l'utilisation de ce médicament chez les enfants souffrant d'énurésie nocturne monosymptomatique (non liée à une hyperactivité du détrusor).
 - Chez les enfants de plus de 5 ans, le chlorhydrate d'oxybutynine doit être utilisé avec prudence car ils peuvent être plus sensibles aux effets de l'oxybutynine, notamment aux effets neurologiques et psychiatriques.
- l'administration prolongée d'oxybutynine peut entraîner une gêne par diminution du débit salivaire et ainsi favoriser l'apparition de caries, d'une parodontolyse, de candidoses buccales.
- dans des conditions de température environnementale élevée, un traitement par oxybutynine peut conduire à une diminution de la sudation et entraîner une réponse insuffisante ou inadaptée des mécanismes de thermorégulation, se traduisant par la survenue d'un coup de chaleur. Ce risque est majoré pour les âges extrêmes (nourrisson, **enfant**, personne âgée) et en cas de pathologie chronique (en particulier cardiovasculaire, rénale ou neuropsychiatrique).
- des effets anticholinergiques affectant le système nerveux central (tels que hallucinations, agitation, confusion, somnolence) ont été rapportés. Une surveillance est recommandée particulièrement pendant les premiers mois suivant le début du traitement ou après

augmentation de la dose. Si ces effets anticholinergiques apparaissent, un arrêt du traitement ou une diminution de la dose doit être envisagé.

Les effets indésirables sous oxybutynine les plus fréquents concernent :

- la peau et du tissu sous-cutané : peau sèche (très fréquent) ; rougeur du visage (plus prononcée chez l'enfant que chez l'adulte) (fréquent).
- flush (fréquent)
- des troubles gastro-intestinaux : nausées, constipation, sécheresse buccale (très fréquent) et diarrhée, vomissements (fréquent).
- des troubles psychiatriques : confusion (fréquent).
- des troubles du système nerveux : céphalées, étourdissements, somnolence (très fréquent).
- sécheresse oculaire (fréquent).
- rétention urinaire (fréquent).

Le RCP précise que le traitement par l'oxybutynine devra être évalué au bout de 4 à 6 semaines puisqu'une fonction vésicale normale peut être rétablie chez certains patients.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon le panel EPPM au printemps 2018, DITROPAN avait fait l'objet de 131 416 prescriptions en cumul annuel mobile (CMA), aucune prescription n'ayant été rapportée chez l'enfant de moins de 5 ans. Selon ces données, 7 965 prescriptions ont concerné des enfants (5 à 18 ans), soit environ 6% du volume total de prescriptions sur 1 an.

08.4 Résumé & discussion

DITROPAN (oxybutynine) est un antispasmodique de type anticholinergique qui a obtenu une extension d'indication chez l'enfant de plus de 5 ans dans le traitement de l'énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non médicamenteuse et en cas d'échec d'un autre traitement.

Aucune donnée clinique d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire.

Selon un rapport européen datant de 2010 ayant réévalué, dans le cadre de l'article 45 du Règlement Pédiatrique, le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'oxybutynine chez l'enfant, dans le traitement symptomatique de l'énurésie nocturne cette réévaluation en se fondant sur les données de la littérature et l'avis d'experts a conclu que :

- l'efficacité de DITROPAN était mal établie et restait controversée. Les études de méthodologie les plus solides ne permettent pas en effet de conclure à un bénéfice clair de l'oxybutynine.
- l'oxybutynine serait plus active chez certains enfants, en cas d'énurésie nocturne liée à une suractivité du détrusor à l'origine d'une incontinence de jour et de nuit
- l'association oxybutynine + desmopressine serait plus efficace que la desmopressine seule pour diminuer les épisodes d'incontinence chez des enfants ayant une énurésie monosymptomatique.
- Les effets indésirables de l'oxybutynine sont principalement des effets anticholinergiques périphériques (constipation, nausée, bouche sèche, rougeur du visage et peau sèche) et des effets indésirables sur le SNC (maux de tête, convulsions, somnolence, cauchemars) lesquels sont très fréquents ($\geq 1/10$) dans la population pédiatrique et en limitent son utilisation au long cours.

Discussion

Dans le traitement de l'énurésie nocturne chez l'enfant, les données d'efficacité disponibles sont très limitées et de faible niveau de preuve. Le profil de tolérance de cet anticholinergique (moins bien toléré chez l'adulte que les autres anticholinergiques disponibles en France) sont par ailleurs de nature à altérer la qualité de vie et l'observance chez l'enfant en cas de prescription prolongée. Les données cliniques disponibles chez l'enfant ne permettent pas de quantifier l'effet de l'oxybutynine, ni de déterminer clairement son intérêt thérapeutique, y compris en 2^{ème} ligne de traitement médicamenteux après échec de la desmopressine et en cas de faible capacité vésicale.

Compte tenu des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact sur la morbidité et la qualité de vie de l'oxybutynine chez l'enfant dans l'énurésie nocturne ne peut être quantifié et n'est, donc, pas démontré. En conséquence, DITROPAN n'apporte pas de réponse au besoin médical déjà partiellement couvert par les traitements non médicamenteux.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'énurésie nocturne de l'enfant selon avis d'experts²¹ repose en 1^{ère} intention sur une démarche d'information et d'éducation de l'enfant ainsi que par le suivi de règles hygiéno-diététiques (pour une période de 1 à 3 mois) :

- veiller aux apports nutritionnels (quantitatif et qualitatif) en répartissant au mieux les apports en eau au cours de la journée. L'apport liquidien recommandé chez l'enfant énurétique reste normal (soit 45 à 60 ml/kg) mais devrait être limité après 17 heures et devrait privilégier des eaux de boisson peu minéralisées. L'accès en fin de journée à des boissons sucrées et des boissons gazeuses ainsi que les aliments très salés devraient être supprimés. Limiter le soir l'apport calcique en modérant les apports de laitage ;
- promouvoir des mictions régulières dans la journée. Il est recommandé au patient d'aller aux toilettes cinq à six fois par jour (sans oublier au lever et au coucher), d'aller aux toilettes dès qu'il en ressent le besoin, lorsqu'il urine, d'être détendu autant que possible et de laisser couler le jet librement sans pousser.

Selon les recommandations d'un groupe d'experts français²², en cas d'échec de la prise en charge non médicamenteuse, et si l'enfant est motivé, un traitement médicamenteux peut être envisagé. Les traitements recommandés dépendent de l'orientation clinique²³ :

- en cas de polyurie nocturne : traitement par desmopressine uniquement.
- en cas de petite capacité vésicale : utilisation d'un système d'alarme uniquement.
- sinon : traitement par desmopressine ou système d'alarme à la convenance de la famille (les systèmes d'alarmes sont contraignants).

En l'absence d'amélioration, l'association desmopressine et système d'alarme est recommandée. Après 6 mois de prise en charge, si échec du traitement : arrêt du traitement ou avis spécialisé. Après 1 an de prise en charge : avis spécialisé et/ou imagerie et/ou étude urodynamique.

Pour rappel, la desmopressine par voie orale (MINIRINMELT) a l'AMM 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. La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois. »²⁴

En dehors de l'oxybutynine, aucun autre anticholinergique n'a l'AMM en France dans l'énurésie nocturne primaire de l'enfant.

²¹ Tegköl S, Dogan HS, Kocvara R et al. Paediatric urology. 2017 Disponible sur <http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#3>.

²² Aubert D, Berard E, Blanc JP, et al. Isolated primary nocturnal enuresis: international evidence based management. Consensus recommendations by French expert group. Prog Urol 2010;20:343-9.

²³ eVidal-2018 "Enurésie de l'enfant", mise à jour le 18 octobre 2018.

²⁴ Cf. Avis de réinscription de la Commission du 29/06/2016 rendu pour MINIRIN et MINIRINMELT.

Place de DITROPAN dans l'énurésie nocturne de l'enfant

DITROPAN, en association à une thérapie non médicamenteuse, est un médicament de seconde intention. Il est à noter que les données d'efficacité ont été obtenues majoritairement en association à la desmopressine.

La Commission recommande que :

- l'oxybutynine (DITROPAN) ne soit prescrite qu'après avis d'un spécialiste.
- une réévaluation de son rapport efficacité/effets indésirables soit faite régulièrement afin de décider de la poursuite ou non de ce traitement..

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'énurésie nocturne de l'enfant est une incontinence intermittente pendant le sommeil chez un enfant âgé d'au moins 5 ans. Elle peut avoir dans de rares cas un impact psychologique, familial et social pour l'enfant. Elle peut aussi être mal vécue par la famille.
- ▶ DITROPAN (oxybutynine) est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxybutynine dans l'énurésie nocturne de l'enfant de plus de 5 ans est mal établi.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de 2^{ème} intention dont la prescription peut être envisagée en association avec une thérapie non médicamenteuse et en cas d'échec de la desmopressine (monothérapie).
- ▶ Il existe une alternative : systèmes d'alarme associé à la desmopressine.
- ▶ Impact de santé publique : compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique (réduction de morbidité, amélioration de qualité de vie), DITROPAN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'énurésie nocturne de l'enfant de plus de 5 ans.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DITROPAN 5 mg, comprimé est faible dans l'énurésie nocturne de l'enfant de plus de 5 ans associée à une hyperactivité du détrusor et en cas d'échec de la desmopressine seule et en association aux mesures non médicamenteuses.

La Commission donne un avis favorable 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 « chez les enfants de plus de 5 ans : énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement » et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données d'efficacité de l'oxybutynine disponibles, très limitées et de faible niveau de preuve dans le traitement de l'énurésie nocturne avec hyperactivité du détrusor chez l'enfant de plus de 5 ans ;
 - du profil de tolérance de l'oxybutynine chez l'enfant (effets anticholinergiques, effets sur le système nerveux central) pouvant être très fréquents et de nature à limiter la poursuite du traitement en cas de traitement prolongé,
- la Commission considère que DITROPAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association avec une thérapie non médicamenteuse et en cas d'échec d'un autre traitement dans la stratégie thérapeutique actuelle.**

010.3 Population cible

La population cible est définie par les enfants de plus de 5 ans ayant une énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, et en cas d'échec de la desmopressine seule et en association aux mesures non médicamenteuses.

Estimation

Les données de prévalence de l'énurésie nocturne chez l'enfant dans la littérature sont variables et limitées par leur caractère ancien et/ou leur transposabilité (données internationales). L'évolution de la prévalence est marquée par une diminution au fur et à mesure que l'âge augmente, compte tenu d'une guérison spontanée d'environ 15 % par an. Dans une enquête observationnelle prospective (EN 2007) conduite en France, la prévalence de l'énurésie nocturne a été estimée à 5,8 % des enfants de 6 à 10 ans et 3 % chez les 11-14 ans²⁵. Une autre enquête française réalisée citée dans l'article d'Auberta et al. rapporte une prévalence de 11 % chez les 5 à 7 ans et de 7 % chez les 8 à 10 ans ^{Erreur ! Signet non défini.}. Faute de données françaises chez les patients de 15 à 17 ans, les données issues de deux publications suisses et canadiennes ont été prises en compte (1 % des patients de cette classe d'âge).^{26,27}

Après application de ce pourcentage à la population française, le nombre de patients âgés de 6 à 17 ans présentant une énurésie nocturne primaire serait d'environ 430 000²⁸.

L'incidence de l'énurésie nocturne dans cette population n'est pas connue.

D'après l'article d'Auberta *et al.*, une démarche d'information et d'éducation permettrait d'obtenir environ 20 % de guérisons (prescription hygiénodiététique et tenue d'un calendrier mictionnel) ; ainsi 344 000 patients seraient encore atteints d'énurésie nocturne malgré des règles hygiéno-diététiques. De plus, selon l'article environ 70 % de ces patients répondraient à un traitement par desmopressine de 6 mois et jusqu'à 80 % des patients obtiendraient un succès grâce au système d'alarme. Ainsi après application de ces pourcentages aux données précédentes, on pourrait considérer qu'environ 70 à 103 000 patients seraient en échec d'une première ligne de traitement médicamenteux (desmopressine) ou non (système d'alarmes) ; environ 20 000 resteraient en échec si la desmopressine ou le système d'alarme était utilisé en 2^{ème} ligne de traitement, selon le traitement choisi en 1^{ère} ligne.

La proportion d'échec en cas de traitement associant desmopressine et système d'alarme n'est pas connue, cette association pouvant accroître la proportion de répondeurs.

Conclusion

Au total, la population cible de DITROPAN dans cette indication serait au maximum de 20 000 patients. Le nombre de nouveaux cas annuels ne peut être estimé.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est mal adapté aux conditions de prescription dans l'énurésie nocturne de l'enfant.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. De plus, le rapport d'évaluation européen de 2010 relevait que des formes galéniques adaptées à l'usage pédiatrique (solution, sirop) étaient commercialisées en Europe mais uniquement dans quatre pays : Belgique, Irlande, Luxembourg et Royaume-Uni.

► Autre recommandation

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de DITROPAN 5 mg, comprimé.

²⁵ Lottmann H. Observatoire français sur les répercussions et la prise en charge de l'énurésie nocturne chez l'enfant et l'adolescent. Médecine & enfance. 2009.

²⁶ Société canadienne de pédiatrie. La prise en charge de l'énurésie nocturne primaire. Paediatr Child Health Vol 10 No 10 December 2005

²⁷ Wilhelm-Bals A, Birraux J, Girardin E. Troubles mictionnels de l'enfant. Paediatrica 2010;21:25-30.

²⁸ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France.