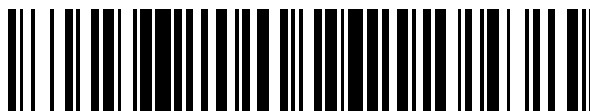


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 446**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)

A61K 38/11 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2011** **E 11728387 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015** **EP 2550007**

54 Título: **Desmopresina para reducir micciones nocturnas**

30 Prioridad:

25.03.2010 US 732161

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.02.2016

73 Titular/es:

FERRING BV (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

NORGAARD, JENS PETER y
KLEIN, BJARKE MIRNER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 559 446 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Desmopresina para reducir micciones nocturnas

- 5 Solo últimamente se ha reconocido a la nicturia como una entidad clínica por propio derecho en contraposición con uno de los muchos síntomas comprendidos por diversas afecciones del tracto urinario inferior. La Sociedad Internacional de Continencia (SIC) la define actualmente como la dolencia de que el individuo tenga que despertarse por la noche una o más veces para miccionar. Esto se aplica a cualquier número de micciones en cualquier momento durante la noche a condición de que la persona esté despierta antes de miccionar. (1) En general, el término nicturia hace referencia a la micción nocturna, especialmente cuando es excesiva. También se denomina "polaquiuria nocturna".
- 10 Existen tres amplias categorías de fisiopatologías que representan nicturia: poliuria global, problemas de almacenamiento en la vejiga y poliuria nocturna. (2)
- La poliuria global se define como una diuresis > 40 ml/kg de peso corporal durante un periodo de 24 horas. Las causas de la poliuria incluyen diabetes mellitus, diabetes insípida y trastornos primarios de la sed.
- 15 Los problemas de almacenamiento en la vejiga se caracterizan por micciones frecuentes con pequeños volúmenes de orina. Las causas de los problemas de almacenamiento en la vejiga incluyen hiperactividad del detrusor (neurogénica y no neurogénica), hipersensibilidad de la vejiga; obstrucción de la salida de la vejiga, patología primaria de la vejiga tal como cistitis, cálculos y neoplasia; y envejecimiento urogenital. Un patrón de frecuentes despertares y micciones es también característico de un trastorno primario del sueño que debería ser parte del diagnóstico diferencial en la evaluación de un paciente con nicturia.
- 20 La poliuria nocturna se define como la producción de un volumen anómalamente grande de orina durante el sueño. Los adultos jóvenes sanos de 21 – 35 años de edad excretan aproximadamente un 14 ± 4 % de la orina total entre las 11 de la noche y las 7 de la mañana, mientras que las personas mayores excretan una media de 34 ± 15 %. (3 – 4) La ICS define actualmente la poliuria nocturna como un volumen de orina nocturna mayor de 20-30 % del volumen de orina total de 24 horas, dependiendo de la edad y en ausencia de poliuria. (5)
- 25 La poliuria nocturna puede ser consecuencia de afecciones sistémicas tales como insuficiencia cardiaca congestiva, edema periférico debido a estasis venosa o linfoestasis, insuficiencia renal o hepática, patrones de estilo de vida tales como excesivas bebidas nocturnas y apnea del sueño obstructiva. En varios estudios se sugiere que algunos individuos con nicturia pueden tener una pérdida del ritmo circadiano normal de la secreción de arginina vasopresina (AVP). (6 – 12) La AVP es la hormona principalmente responsable de la regulación de la producción de orina. En
- 30 adultos sanos, existe una liberación diurna de AVP apareciendo concentraciones máximas en sangre durante las horas de sueño. (13) La atenuación de la fase nocturna de la secreción de AVP en sujetos con nicturia proporcionaría una explicación fisiológica plausible de la producción de orina nocturna aumentada. Sin embargo, no todos los pacientes con nicturia carecen de variación de la AVP circadiana y no todos los pacientes que carecen de variación de la AVP circadiana tienen nicturia. (14) Existen múltiples cambios fisiológicos en los mecanismos que
- 35 gobiernan la regulación de agua y sodio que pueden alterar el ritmo diurno de la secreción de orina. Estos incluyen descensos relacionados con la edad de la capacidad concentradora renal y de las concentraciones plasmáticas de renina. (15)
- Las estimaciones de la prevalencia de la nicturia varían ampliamente dependiendo de la definición usada, del procedimiento analítico empleado y de la población y región encuestada. (16 – 28) A pesar de estas limitaciones, la bibliografía indica enérgicamente que la nicturia es una afección común y molesta en varones y mujeres que
- 40 aumenta tanto en prevalencia como en gravedad con la edad.
- Una amplia encuesta reciente, que implica a más de 19.000 varones y mujeres a partir de 18 años de edad en 5 países (Canadá, Alemania, Italia, Suecia y el Reino Unido) y que utiliza la definición de la ICS de nicturia (una o más veces por noche), ha mostrado que la nicturia era el síntoma del tracto urinario inferior más prevalente, referido por
- 45 un 48,6 % de los varones y un 54,5 % de las mujeres y aumentaba de 34-44 % en individuos de menos de 39 años a más del 70 % en aquellos de 60 años o más. Incluso con el umbral mayor de dos o más micciones por noche, la prevalencia de la nicturia de 21-24 % superaba la de cualquier otro síntoma del tracto urinario inferior. (29)
- Los adultos ancianos citan a menudo la nicturia como uno de los síntomas del tracto urinario inferior más molestos. En una encuesta extrahospitalaria de 423 varones de al menos 40 años en el Reino Unido, 58 (14 %) refirieron nicturia al menos dos veces por noche. Y un 67 % de estos refirió que era "al menos un poco problemático" - el
- 50 segundo síntoma más molesto después de la frecuencia de al menos 9 veces al día (92 %) y más molesto incluso que la incontinencia nocturna (60 %). (30) Una encuesta extrahospitalaria realizada en los EE.UU. que incluía 720 sujetos con nicturia mostró que tan poco como una evacuación por noche no era solo molesto, sino que afectaba negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud y el sueño. Para encuestados con nicturia ≥ 2 veces por
- 55 noche, el impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud era similar al de la diabetes de tipo 2 y mayor que el de la hipertensión. (31)

El efecto más pernicioso de la nicturia no es la micción excesiva *per se*, sino su impacto sobre la calidad del sueño y

el posterior funcionamiento diario como consecuencia de una interrupción del sueño. Existe una relación bien establecida entre nicturia y calidad del sueño. Una encuesta extrahospitalaria holandesa de 1.485 personas de al menos 50 años indicó que un 25,3 % refería mantenimiento del sueño alterado, para el que la nicturia era la causa más frecuente (67,5 %). (32)

- 5 Asplund y Aberg investigaron la relación entre sueño y nicturia en una muestra de 3.000 mujeres y encontraron que el sueño se deterioraba asociado a una micción nocturna aumentada. Las mujeres con 3 o más micciones por noche refirieron cuatro veces más a menudo que les faltaba sueño y padecían somnolencia diurna. (33)

Un sueño insuficiente y la fatiga diurna se han ligado a depresión, alteración del ánimo y calidad de vida reducida. (34 – 36) Una encuesta extrahospitalaria sueca de 203 individuos trabajadores con nicturia y 80 controles seleccionados al azar mostró que el grupo con nicturia tenía niveles significativamente menores de vitalidad y mayores deficiencias en el trabajo y la actividad como consecuencia de la privación de sueño. (37)

- 10 La nicturia está también asociada a una incidencia aumentada de caídas durante las horas nocturnas. (38) Las caídas son un problema sanitario importante entre los ancianos y son la causa principal de lesiones en este grupo de edad. (39) En un estudio que evaluaba el riesgo de caídas en pacientes ambulatorios de al menos 65 años de edad con nicturia, el cociente de posibilidades para caídas aumentó de 1,46 para sujetos con un acontecimiento de nicturia a 2,15 para sujetos que refirieron más de tres acontecimientos de nicturia por noche. (40)

- 15 La vasopresina es el determinante fisiológico primario de la excreción de agua libre. Aumenta la permeabilidad al agua de la membrana luminal de los conductos colectores corticales y medulares renales, promoviendo así la reabsorción de agua libre y la reducción de la producción de orina. Como la nicturia es la consecuencia clínica de un exceso de producción de orina nocturna respecto a la capacidad de la vejiga, la reducción del volumen de orina nocturna daría lógicamente como resultado menos episodios de micción nocturna.

- 20 La desmopresina es un análogo sintético de la hormona 8-arginina vasopresina de origen natural, con modificaciones que incluyen la desaminación de la 1-cisteína y la sustitución de L-arginina en posición 8 por D-arginina. La desmopresina exhibe un efecto antidiurético elevado y específico como se da a conocer en la patente de Estados Unidos N.º: 3.497.491. La molécula resultante tiene una relación de antidiurética a vasopresora 3.000 veces mayor que la vasopresina y una mayor duración de la acción. (41)

Debido a la naturaleza molesta y a los variados síntomas asociados a la nicturia, eran necesarias investigaciones adicionales de la desmopresina. Esas investigaciones examinaron la eficacia y seguridad de la desmopresina en poblaciones amplias. El resultado fue un efecto sorprendente del género, la edad y la dosis de desmopresina.

- 30 El documento W02009/143356 divulga la administración de una formulación bucodispersable de desmopresina para aumentar el periodo inicial del sueño sin alterar por la nicturia.

Sumario

- 35 De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición que comprende una dosis bucodispersable de desmopresina de 25 µg medida como la base libre de la desmopresina, para uso en la reducción de las micciones nocturnas en un paciente de sexo femenino que lo necesite, en la que la dosis es para administrar a la paciente antes de acostarse y reduce las micciones nocturnas de la paciente en comparación con antes de la administración y en la que la reducción media de las micciones nocturnas la semana 52 de la administración está aumentada en comparación con la reducción media de las micciones nocturnas el día 28 de la administración.

La dosis de desmopresina en base libre puede suministrarse en forma de la sal acetato de desmopresina.

- 40 La dosis bucodispersable de desmopresina puede ser una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra gráficamente el cambio semanal con respecto al valor basal del número medio de micciones nocturnas junto con los correspondientes valores de p.

- 45 La Figura 2 ilustra gráficamente el cambio medio observado y predicho en las micciones nocturnas por sexo y dosis.

La Figura 3 ilustra gráficamente la reducción del volumen de orina total y nocturna para los grupos de placebo, 10 µg, 25 µg, 50 µg y 100 µg.

La Figura 4 ilustra gráficamente el cambio medio observado y predicho en la orina nocturna por sexo y dosis.

Descripción

- 50 Más adelante se describen con más detalle aspectos particulares de la divulgación. Los términos y definiciones como se usan en la presente solicitud y como se aclaran en el presente documento se pretende que representen el

significado en la presente divulgación.

Términos y definiciones

Las formas del singular “un”, “uno” y “el/la” incluyen las referencias al plural a menos que el contexto indique lo contrario.

- 5 Los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan que es casi el mismo que el número o valor referido. Como se usan en el presente documento, debería entenderse en general que los términos “aproximadamente” y “alrededor de” abarcan $\pm 10\%$ de una cantidad, frecuencia o valor especificado. Con respecto a valores específicos, debería entenderse que los valores específicos descritos en el presente documento para poblaciones de sujetos (por ejemplo, el sujeto del ensayo clínico descrito) representan valores medianos, a menos que se indique otra cosa como, por ejemplo, valores medios. Por consiguiente, los aspectos de la presente divulgación que requieran un valor particular en un sujeto se apoyan sustancialmente en el presente documento por datos de población en los que se valora que el valor relevante sea una delimitación significativa de la población objeto.

Como se usa en el presente documento, el término “periodo del primer sueño” hace referencia al tiempo transcurrido desde acostarse a la primera micción o despertar matutino.

- 15 El término “hiponatremia” como se usa en el presente documento hace referencia a un valor de sodio sérico por debajo del límite inferior del intervalo de referencia normal, por ejemplo, un valor de sodio sérico <130 mmol/l.

El término “enuresis nocturna” como se usa en el presente documento hace referencia a una afección en la que una persona que tiene control de vejiga despierto orina cuando está dormido.

- 20 Como se usa en el presente documento, el término “poliuria nocturna” hace referencia a una diuresis nocturna aumentada. Por ejemplo, la relación de volumen de orina nocturna frente al volumen de orina de 24 horas es mayor o igual al 33 %.

Como se usa en el presente documento, el término “orina nocturna” hace referencia al volumen de orina total desde los 5 minutos después de acostarse al despertar matutino, incluyendo la primera evacuación hasta los 30 minutos de levantarse.

- 25 La expresión “micción nocturna” como se usa en el presente documento hace referencia a una evacuación que ocurre desde los 5 minutos después de acostarse hasta el despertar matutino con la intención de levantarse.

El término “nicturia” hace referencia a la dolencia de que el individuo tenga que despertarse durante la noche una o más veces para miccionar.

- 30 La expresión “vejiga hiperactiva” como se usa en el presente documento hace referencia a urgencia miccional, con o sin incontinencia imperiosa, acompañada habitualmente de frecuencia y nicturia.

El término “polidipsia” como se usa en el presente documento hace referencia a un consumo excesivo de fluidos.

La expresión “osmolalidad urinaria” como se usa en el presente documento hace referencia a la concentración de electrolitos en la orina.

- 35 El término “uroflometría” como se usa en el presente documento hace referencia a una medida de la tasa de orina expulsada de la vejiga durante el vaciado de la vejiga. El caudal se mide como ml/s vaciados.

Los términos “administrar”, “administración” o “administrando” como se usan en el presente documento hacen referencia a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o prescribir por un profesional de la salud o su agente autorizado o sometido a su dirección desmopresina y (2) disponer en, tomar o consumir desmopresina por el paciente o persona misma.

- 40 **Lista de abreviaturas**

Abreviaturas	Significado de las abreviaturas en el documento
AA	Acontecimiento adverso
ITT	Intención de tratar
UOC	Última observación considerada
DME	Dosis mínima eficaz
CO	Casos observados

PP	Por protocolo
DE	Desviación estándar
AAG	Acontecimiento adverso grave
NQoL	Cuestionario de calidad de vida por nicturia
PSQI	Índice de calidad del sueño de Pittsburgh
FA	Formulario abreviado
µg	Microgramo
WebEZ	Sistema de aleatorización de pacientes centralizado basado en Internet

Formulación fundida

Los comprimidos de desmopresina fundida contienen acetato de desmopresina en una presentación liofilizada formulada con gelatina de pescado, manitol y ácido cítrico. El liofilizado oral resultante se disgrega instantáneamente en la boca sin necesidad de agua.

Se describe una forma de dosificación farmacéutica bucodispersable de desmopresina con buena biodisponibilidad en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º: 10/513.437 (pub. de Estados Unidos n.º: 2005/0232997 A1). La forma de dosificación fundida se proporciona preferiblemente como la sal acetato de desmopresina. La dosificación de desmopresina puede expresarse como base libre, aunque la desmopresina se suministre realmente como la sal acetato. Salvo cuando se indica otra cosa, las dosis utilizadas en los presentes procedimientos corresponden a la base libre de desmopresina aunque la forma de dosificación sea acetato de desmopresina. Por lo tanto, la dosis de 100 µg de desmopresina descrita en el presente documento es de 100 µg de base libre de desmopresina, que corresponde a un valor de peso proporcionalmente mayor del acetato de desmopresina (aproximadamente 112, 4 µg de acetato de desmopresina para una preparación de desmopresina fundida que es un 89 % p/p de base libre de desmopresina y para el resto de 11 % p/p es acetato, agua e impurezas). De forma similar, todas las dosificaciones de 50 µg, 25 µg y 10 µg representan los pesos de base libre de desmopresina, siendo los correspondientes pesos de acetato de desmopresina proporcionalmente mayores. Por consiguiente, 0,1 mg de acetato de desmopresina son equivalentes a aproximadamente 89 µg de base libre de desmopresina.

Se investigó la biodisponibilidad relativa entre las formulaciones de comprimido y fundida en un estudio cruzado aleatorizado abierto en el que se administraron a 28 sujetos sanos 240 µg de fundido y 0,4 mg de comprimido (administrados como 2 comprimidos x 0,2 mg) separados por 7 días. La AUC, la C_{max}, la T_{max} y el t_{1/2} fueron similares, indicando que 0,1 mg de comprimido dan como resultado una exposición similar a 60 µg de fundido (equivalente a 67 µg de acetato de desmopresina).

Ejemplo: estudio clínico

(El ejemplo incluye datos comparativos que no forman parte de la invención reivindicada).

Objetivos

Los objetivos primarios de la parte I de este estudio (eficacia a los 28 días) eran: (1) demostrar la superioridad de una o más dosis de la formulación fundida de desmopresina frente a placebo en la reducción del número medio de micciones nocturnas en una amplia población de pacientes adultos con nicturia después de 28 días de tratamiento; (2) demostrar la superioridad de una o más dosis de la formulación fundida de desmopresina frente a placebo en la provisión de sujetos con >33 % de reducción con respecto al valor basal del número medio de micciones nocturnas después de 28 días de tratamiento y (3) la seguridad del tratamiento.

Los objetivos primarios de la parte II de este estudio (estudio de extensión) eran: (1) demostrar la durabilidad del efecto conseguido en la parte I de una o más dosis de desmopresina fundida y (2) la seguridad del tratamiento.

El objetivo secundario de ambas partes I y II era: comparar el efecto de varias dosis de desmopresina fundida frente a placebo sobre la alteración del sueño y la calidad de vida.

Diseño de estudio global

Este era un estudio de 2 partes (partes I y II), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para investigar la eficacia y la seguridad de 4 dosis de formulación de disolución rápida ("fundida") de desmopresina para el tratamiento de nicturia en adultos. Todos los tratamientos se administraron por vía oral una vez por noche aproximadamente 1 hora antes de acostarse; se instruyó a los sujetos a limitar su ingesta de fluidos

antes de la autoadministración del fármaco. En la parte I, se asignaron al azar los sujetos a 1 de 5 grupos de tratamiento: placebo o 10 µg, 25 µg, 50 µg, o 100 µg de desmopresina fundida. Se estratificó la aleatorización por edades (<65, ≥65 años) y por la ausencia/presencia de poliuria nocturna, definida como una relación de volumen de orina nocturna/volumen de orina de 24 horas ≥ 33 %. Para conseguir el número deseado de sujetos en cada estrato, se podía detener la incorporación de sujetos a un estrato particular (edad y/o presencia/ausencia de poliuria nocturna). Si esto era necesario, tenía que informarse a todos los centros de investigación por escrito con al menos una semana de anticipación para detener la selección en una población de sujetos.

Se planificó incorporar un total de 750 sujetos, con aproximadamente 150 sujetos por grupo de tratamiento. La parte I de este estudio se realizó en 7 visitas. La selección (visita 1) se produjo en un plazo de 21 días desde la dosificación (día 1, visita 2); los sujetos volvieron para visitas de seguimiento los días 4, 8, 15, 22 y 28 (final de la parte I). La duración del tratamiento en la parte I fue de 28 días.

Inmediatamente después de completar la parte I del estudio, todos los sujetos en tratamiento activo continuaron a la parte II con el mismo tratamiento durante aproximadamente 1 a 6 meses. Los sujetos asignados a placebo en la parte I se asignaron al azar a 1 de los 4 tratamientos activos en la parte II. Para asegurar que el estudio permanecía completamente enmascarado durante toda la extensión de ambas partes I y II, se predeterminó la realeatorización de los sujetos asignados a placebo después de 4 semanas de tratamiento en el momento de la aleatorización inicial.

Los sujetos empezaron la parte II en la visita final de la parte I (día 28) y volvieron para visitas de seguimiento los días 4, 8, 15, 29 y cada 4 semanas después de ello hasta cerrar la base de datos para la parte I y quitar el enmascaramiento de los grupos de tratamiento. La duración de tratamiento total para cada sujeto dependía de cuándo se aleatorizó ese sujeto en la parte I y se estimó que era un mínimo de 4 semanas y un máximo de 6 meses.

Tras la terminación de la parte II del estudio, se les dio a los sujetos la opción de participar en un estudio abierto con una duración de tratamiento total prevista (estudio de extensión doble ciego y abierto) de al menos 12 meses (es decir, la parte III). En la parte III, se asignó a los sujetos al mismo tratamiento que en la parte II, inicialmente con enmascaramiento. Se abrió el ciego para los sujetos y el estudio pasó a ser abierto únicamente cuando todos los sujetos en las partes I y II que quedan en el estudio habían entrado en la parte III. Durante la parte III, se identificó a la dosis de 10 µg como dosis subterapéutica en base a los datos de eficacia de la parte I. Como consecuencia, los pacientes del grupo de tratamiento de 10 µg se volvieron a aleatorizar (a principios del 4 trimestre de 2008) a uno de los otros grupos de tratamiento (es decir, 25 µg, 50 µg, o 100 µg). La duración total del tratamiento fue de al menos 12 meses.

Un total de 508 pacientes pasaron a la extensión abierta (es decir, Parte III). En total, 367 pacientes recibieron ≥ 1 año de tratamiento.

Selección de las dosis en estudio

Un programa clínico previo que investigaba la eficacia y la seguridad de una formulación en comprimidos de desmopresina para nicturia utilizó dosis de 100 µg, 200 µg y 400 µg. Las 3 dosis demostraron un claro efecto sobre la farmacodinámica y los criterios de valoración clínica. Aunque el uso de un esquema de titulación de dosis limita la interpretación de la respuesta a la dosis, las dosis mayores de 100 µg ofrecieron solo una mejora marginal de eficacia.

Se investigó la relación de la dosis entre las formulaciones de comprimido y fundida en un estudio cruzado aleatorizado abierto en el que se administraron a 28 sujetos sanos 240 µg de fundido y 0,4 mg de comprimido (administrados como 2 comprimidos x 200 µg) separados por 7 días. La AUC, la $C_{máx}$, la $T_{máx}$ y el $t_{1/2}$ fueron similares, lo que indica que el comprimido de 100 µg proporciona una exposición similar a la de la formulación fundida de 60 µg.

El presente estudio investigó niveles de dosis sustancialmente menores que los usados en el estudio de comprimidos. Aunque no hay datos con la formulación fundida en la población diana para guiar la selección de dosis para dosis menores de 100 µg de comprimido/60 µg de fundido, se han realizado estudios de farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD) en sujetos sanos a los que se ha administrado agua y niños de 6 a 12 años de edad a los que se ha administrado agua con enuresis nocturna. Basándose en los datos de estos dos estudios, se ha desarrollado un modelo que simula la FC y la FD. Si la actividad antidiurética se define en términos de duración de una osmolalidad urinaria mayor que 200 mOsm/kg, el modelo indica que una dosis de 10 µg de fundido puede ser potencialmente subterapéutica y que dosis de 25 µg a 100 µg deberían proporcionar de 2,75 a 8,5 horas de actividad antidiurética.

Selección de la población de estudio: criterios de inclusión

Los sujetos que satisfacían los siguientes criterios de inclusión eran elegibles para el estudio: proporcionar un consentimiento informado por escrito antes de la práctica de cualquier actividad relacionada con el estudio, definida como cualquier procedimiento que no se habría practicado durante la gestión normal del sujeto y ser un sujeto de sexo masculino o femenino de al menos 18 años, de edad con una media de ≥ 2 micciones nocturnas por noche determinadas mediante un gráfico de frecuencia-volumen de 3 días durante el periodo de selección.

Criterios de exclusión

La presencia de cualquiera de los siguientes excluía a un sujeto de la incorporación al estudio:

Afecciones del tracto genitourinario

Varones:

- 5 Sospecha clínica de obstrucción de la salida de la vejiga y/o del flujo de orina <5 ml/s. Si el historial médico y/o la exploración física sugerían obstrucción de la salida de la vejiga, se efectuó una uroflujometría para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento quirúrgico, incluyendo tratamientos ablativos transuretrales, por obstrucción de la salida de la vejiga/hiperplasia prostática benigna (HPB) efectuado durante los últimos 6 meses.

10 Mujeres:

Embarazo; las mujeres en edad fértil tenían que documentar que estaban usando un procedimiento anticonceptivo fiable.

Uso de pesarios para prolapso pélvico.

Presencia de masas pélvicas no explicadas.

15 Varones y mujeres:

Sospecha clínica de retención de orina y/o volumen residual posmiccional >150 ml; si el historial médico y/o la exploración física sugerían retención de orina, tenía que efectuarse una ecografía o cateterización de vejiga para confirmar el diagnóstico.

Neoplasias malignas urológicas actuales o pasadas (por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de próstata).

- 20 Pruebas clínicas de enfermedad del tracto genitourinario actual que podría interferir en la micción.

Antecedentes de actividad neurogénica del detrusor (anteriormente conocida como hiperreflexia del detrusor).

Afecciones médicas sistémicas

Sospecha o indicios de insuficiencia cardíaca.

Hipertensión incontrolada.

- 25 Diabetes mellitus no controlada.

Insuficiencia renal; los niveles de creatinina en suero tenían que estar dentro de los límites normales y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) tenía que ser ≥ 60 ml/min.

Enfermedad hepática y/o biliar; niveles de aspartato transaminasa (AST) y/o alanina transaminasa (ALT) no tenían que ser > 2 x límite superior de la normalidad (LSN) y la bilirrubina total no tenía que ser > 1,5 mg/dl.

- 30 Hiponatremia; el nivel de sodio en suero tenía que estar dentro de los límites normales como los define el promotor y el laboratorio central.

Diabetes insípida (diuresis > 40 ml/kg durante 24 horas).

Síndrome de la secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHA).

Polidipsia psicogénica o habitual.

- 35 Apnea del sueño obstructiva que requiera terapia.

Otros

Abuso conocido de alcohol o sustancias.

Trabajo o estilo de vida que interfieran potencialmente con un sueño nocturno regular (por ejemplo, trabajadores por turnos).

- 40 Tratamiento previo con desmopresina por nicturia.

Cualquier otra afección médica, anomalía analítica, afección psiquiátrica, incapacidad mental o barrera de lenguaje

que, a juicio del investigador, vuelva al sujeto inadecuado para un ensayo clínico o cause una participación deficiente del sujeto en el estudio.

- 5 El uso de diuréticos del asa (furosemida, torasemida, ácido etacrínico)l. Se permitieron otras clases de diuréticos (tiazidas, triamtereno, clortalidona, amilorida, indapamida) como monoterapia o como terapia de combinación. Se animó a los sujetos que usaban un diurético a tomarlo por la mañana, si era médicamente factible.

El uso de cualquier otro fármaco de investigación en los 30 días anteriores a la selección.

Criterios de abandono

Cualquier sujeto con un valor de sodio en suero de 125 mmol/l o menos en algún momento durante el estudio tenía que ser retirado inmediatamente y evaluarse y tratarse adicionalmente según fuera necesario.

- 10 Los sujetos tenían el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón sin proporcionar justificación. Sin embargo, el investigador tenía que tomar las medidas apropiadas para asegurar que la retirada se lograba de manera segura. También se podía retirar a un sujeto a discreción del investigador o el promotor debido a problemas de seguridad o si se juzgaba que no cumplía los procedimientos del estudio en una medida que podría afectar a los resultados del estudio. El investigador y el promotor debían estar de acuerdo sobre el abandono del
15 sujeto antes de la retirada y tenían que evitarse retiradas innecesarias de los sujetos.

- En los sujetos que abandonaban el estudio, tenía que programarse una valoración de final de estudio (FdE) lo antes posible después de tomar la decisión de retirada del sujeto. Para cualquier abandono, el investigador tenía que obtener todos los datos requeridos y documentar la fecha de retirada prematura y la razón principal en el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe). Si la razón para la retirada era un acontecimiento adverso (AA), el
20 acontecimiento específico o anomalía analítica tenía que registrarse en el CRDe. El investigador tenía que hacer un esfuerzo concienzudo para documentar el resultado. Los sujetos que abandonaban no se reemplazaban.

Tratamientos administrados

Se administró el fármaco de estudio en forma de un comprimido de desmopresina disgregable oralmente (desmopresina fundida) o placebo.

- 25 Se asignó al azar a los sujetos a 1 de 5 grupos de tratamiento de dosis fija de la parte I: placebo o desmopresina fundida de 10 µg, 25 µg, 50 µg, o 100 µg. Se administraron todos los tratamientos por vía oral una vez por noche aproximadamente 1 hora antes de acostarse. Se instruyó a los pacientes a poner el comprimido bajo la lengua sin agua. Se proporcionó a los sujetos suficiente fármaco de estudio para la duración de la parte I.

Criterios de valoración del estudio

- 30 Los criterios de valoración principales para la evaluación de la eficacia eran: (1) cambio del número medio de micciones nocturnas desde la evaluación basal a la visita final (día 28) y (2) proporción de sujetos con una reducción >33 % del número medio de micciones nocturnas desde el valor basal a la visita final (día 28). En el presente documento no se proporcionan una descripción adicional ni los datos correspondientes dirigidos al segundo criterio
35 de valoración principal (es decir, la porción de sujetos con una reducción >33 % del número medio de micciones nocturnas).

- Los criterios de valoración secundarios de la eficacia eran: 1) durabilidad del efecto conseguido en la parte I; (2) cambio del periodo inicial de sueño no alterado, definido como el tiempo transcurrido en minutos desde el momento de acostarse con intención de dormir al momento de despertar para la primera micción nocturna y (3) cambio de la duración del tiempo de sueño total. Se recogieron criterios de valoración secundarios adicionales, por ejemplo,
40 cambio en la calidad de vida específica por nicturia como se valora por las puntuaciones de la Consulta Internacional del Cuestionario Modular Internacional de Incontinencia-Nicturia y el Cuestionario de Calidad de Vida con Nicturia, cambio de la calidad del sueño valorado por la puntuación global del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg y cambio de la calidad de vida global valorado por el formulario abreviado 12v2. En el presente documento no se proporciona una descripción de los criterios de valoración de la eficacia secundarios adicionales ni de sus datos
45 acompañantes.

También se evaluaron los cambios en el volumen de orina desde el valor basal hasta el final del día 28 y se incluyeron en el presente documento.

Diagrama de flujo

- 50 En la tabla 1 para la parte I se presentan un diagrama de flujo del estudio, que muestra las evaluaciones y procedimientos de estudio realizados en cada visita del estudio.

Tabla 1 – Diagrama de flujo del estudio para la Parte I.

	(selección)	(aleatorización)					7
Visita	1	2	3	4	5	6	(FdE) ^a
Semana	≤ 21 días			1	2	3	4
Procedimiento	de la visita 2	1	4	8	15 ± 3	22 ± 3	28 ± 3
Consentimiento informado	X ^b						
Criterios de inclusión/exclusión	X						
Registro en WebEZ para el número ID del sujeto	X						
Historial demográfico/médico	X						
Peso corporal	X						X
Altura	X						
Exploración física	X						X
Constantes vitales (PA, pulso)	X	X	X	X	X	X	X
Medicaciones concomitantes	X	X	X	X	X	X	X
Laboratorio: bioquímica (incluyendo sodio sérico), hematología, análisis de orina	X						X
Osmolalidad urinaria ^c (exploratorio)	X						
Prueba de embarazo en orina	X						X
Uroflometría (solo en varones) ^d	X						
Valoración del volumen residual después de la micción ^d	X						
Entrega del diario de sueño/micción (3 días) ^e	X					X	
Actigrafía ^f	X					X	
Acontecimientos adversos		X	X	X	X	X	X
Revisión del diario de sueño/micción		X		X	X	X	X
Cuestionarios de nicturia: ICIQ-N, PSQI, NOoL, SF-12v2		X					X
Aleatorización a través de WebEZ		X					
Entrega del diario de micción (3 días) ^e			X	X	X		
Sodio sérico			X	X	X	X	
Contabilidad del fármaco de estudio			X	X	X	X	X
Entrega del fármaco de estudio para la parte II (número de kit asignado por WebEZ)							X

FdE = Final del estudio; WebEZ = sistema de aleatorización de pacientes centralizada basado en internet; PA = presión arterial; ICIQ-N = Consulta Internacional del Cuestionario Modular Internacional de Incontinencia-Nicturia; PSQI = índice de calidad del sueño de Pittsburgh; NQoL= calidad de vida por nicturia; SF-12v2 = formulario

abreviado–12, versión 2.

- a. Los sujetos que abandonaron tenían que completar una visita de final de estudio lo antes posible después de abandonar el estudio.
- b. El consentimiento informado por escrito tenía que obtenerse antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
- c. Recogida de la primera micción orina nocturna antes de la visita de aleatorización.
- d. Se recogió la uroflometría en varones solo si había sospecha de obstrucción; se midió el volumen de orina residual posterior usando ultrasonidos solo si había sospecha clínica de retención de orina.
- e. Se completaron los diarios de micción para 3 ciclos de 24 horas consecutivos; los diarios para la semanas 1, 2 y 3 requerían solo el “momento de despertar” de la micción nocturna.
- f. Se usó actigrafía en un subconjunto de sujetos (en 6 centros de estudio).

Disposición de los sujetos

Se sometió a selección a un total de 1.412 sujetos para la parte I del estudio; 613 sujetos no pasaron la selección y 799 sujetos se aleatorizaron para tratamiento. Las razones más habitualmente registradas para un fallo de selección fueron insuficiencia renal (15 %) y no promediar ≥ 2 micciones nocturnas durante el periodo de selección de 3 días (10 %). Un total de 710 sujetos (89 %) completaron la parte I del estudio y 89 sujetos (11 %) abandonaron prematuramente. Entre los grupos de tratamiento, abandonaron prematuramente del 6 al 16 % de los sujetos. Las razones más habituales para el abandono fueron globalmente la retirada del consentimiento (4 %), acontecimientos adversos (2 %) y pérdida del seguimiento (2 %).

Conjuntos de datos analizados

De los 799 sujetos aleatorizados en la parte I, 757 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de fármaco de estudio y tenían datos de seguimiento se incluyeron en el conjunto de datos de análisis de intención de tratar (ITT). Globalmente, el 10 % de los sujetos de ITT tuvieron una infracción de protocolo importante y se excluyeron del conjunto de datos de análisis por protocolo (PP). De los 682 sujetos de PP, un 10 % no tenía datos de selección ni de visita final sobre el número de micciones nocturnas y se excluyeron del conjunto de datos de análisis de casos observados (CO). Los 799 sujetos aleatorizados recibieron al menos 1 dosis de fármaco de estudio (desmopresina o placebo) y tenían al menos una evaluación de seguridad y por lo tanto, se incluyeron en el conjunto de datos de análisis de seguridad.

CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA EFICACIA

Número de micciones nocturnas

El número medio de micciones nocturnas se redujo desde el valor basal al día 28 en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores reducciones al aumentar la dosis de desmopresina. La reducción del número medio de micciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para los grupos de 100 µg ($p < 0,0001$) y 50 µg ($p = 0,0207$).

La tendencia de mayores reducciones del número medio de micciones nocturnas al aumentar la dosis de desmopresina era evidente en sujetos estratificados por edad (< 65 años, ≥ 65 años) y en sujetos con poliuria nocturna. Muy pocos sujetos (de 13 a 18 sujetos por grupo de tratamiento) no presentaban poliuria nocturna como para hacer comparaciones significativas. La reducción del número medio de micciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para el grupo de 100 µg para los 4 factores de estratificación y para el grupo de 50 µg para sujetos con poliuria nocturna.

En la tabla 2 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final del número de micciones nocturnas para todos los grupos (población de ITT).

Tabla 2 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) de micciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los grupos

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín.	mediana	máx.
Placebo	156	-0,86	1,05	0,08	-4,00	-0,83	1,67
10 µg	155	-0,83	1,07	0,09	-4,33	-0,67	2,33
25 µg	152	-1,00	1,13	0,09	-3,67	-1,00	2,33
50 µg	148	-1,18	1,19	0,10	-5,00	-1,00	2,00
100 µg	146	-1,43	1,22	0,10	-5,00	-1,33	4,33
Total	757	-1,05	1,15	0,04	-5,00	-1,00	4,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. - error estándar;

mín - mínimo; máx - máximo

- 5 Se observaron reducciones medias del número de micciones nocturnas el día 8, con tendencia a mayores reducciones al aumentar las dosis de desmopresina; estos hallazgos continuaron el día 15 y el día 22. Principalmente, en comparación con el placebo, se observaron diferencias estadísticamente significativas para las dosis de 25 µg, 50 µg y 100 µg el día 8 y el día 15 de tratamiento, con diferencias significativas para las dos dosis mayores también el día 22 y el día 28. En la Figura 1 se representa el cambio semanal desde el valor basal en el número medio de micciones nocturnas, junto con los valores de p para cada dosis fundida de desmopresina en comparación con el placebo.

Entre las mujeres, la reducción del número medio de micciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para los grupos de 100 µg ($p < 0,0001$), 50 µg ($p = 0,0091$) y 25 µg ($p = 0,0200$). Por tanto, entre las mujeres, se demostró eficacia para el criterio de valoración principal de micciones nocturnas para todas menos para la dosis menor de desmopresina.

En las tablas 3, 4 y 5 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final del número de micciones nocturnas para todas las mujeres, las mujeres de más de 50 años y las mujeres de más de años (población de ITT).

20 Tabla 3 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) de micciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todas las mujeres.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	66	-0,88	1,01	0,12	-3,33	-0,67	1,00
10 µg	73	-1,15	1,07	0,13	-4,33	-1,00	1,00
25 µg	65	-1,22	1,06	0,13	-3,33	-1,33	1,00
50 µg	71	-1,23	1,06	0,13	-4,00	-1,00	2,00
100 µg	66	-1,51	1,14	0,14	-5,00	-1,33	1,00
Total	341	-1,20	1,08	0,06	-5,00	-1,00	2,00

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

- 25 Aunque no estadísticamente significativa para el grupo de 10 µg, pero sí estadísticamente significativa para el grupo de 25 µg, se observó una reducción en la mediana del número de micciones nocturnas identificadas en la tabla 3 para todas las mujeres. Por ejemplo, los grupos de 10 y 25 µg exhibían al menos 1,0 menos micciones urinarias nocturnas por noche con tratamiento con desmopresina en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibía solo 0,67 micciones urinarias nocturnas menos por noche en comparación con el valor basal.

Tabla 4 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) de micciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para mujeres de más de 50 años de edad.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	45	-0,74	0,93	0,14	-2,67	-0,67	1,00
10 µg	51	-1,08	1,04	0,15	-4,33	-1,00	0,33
25 µg	49	-1,35	1,04	0,15	-3,33	-1,33	1,00
50 µg	55	-1,15	1,13	0,15	-4,00	-1,00	2,00
100 µg	48	-1,44	1,24	0,18	-5,00	-1,33	1,00
Total	248	-1,16	1,10	0,07	-5,00	-1,00	2,00

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

- 5 Aunque no estadísticamente significativa para el grupo de 10 µg, pero sí estadísticamente significativa para el grupo de 25 µg, se observó una reducción en la mediana del número de micciones nocturnas identificadas en la tabla 4 para mujeres de más de 50 años de edad. Por ejemplo, los grupos de 10 y 25 µg exhibían al menos 1,0 menos micciones urinarias nocturnas por noche con tratamiento con desmopresina en comparación con el valor basal antes del tratamiento. placebo exhibía solo 0,67 micciones urinarias nocturnas menos por noche en comparación con el valor basal.

Tabla 5 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) de micciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para mujeres de más de 65 años de edad.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	21	-0,51	0,73	0,16	-2,33	-0,33	0,67
10 µg	25	-0,93	1,07	0,21	-4,33	-0,67	0,33
25 µg	22	-1,27	0,99	0,21	-2,67	-1,67	1,00
50 µg	20	-0,97	0,95	0,21	-2,33	-1,00	1,33
100 µg	25	-1,00	1,18	0,24	-3,00	-1,00	1,00
Total	113	-0,94	1,02	0,10	-4,33	-1,00	1,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

- 15 De forma similar a los otros grupos de mujeres, se observó una reducción en la mediana del número de micciones nocturnas identificado en la tabla 5 para mujeres de más de 65 años de edad en el grupo de 25 µg. Por ejemplo, el grupo de 25 µg exhibió al menos 1,67 menos micciones urinarias nocturnas por noche con tratamiento con desmopresina en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió solo 0,33 micciones urinarias nocturnas menos por noche en comparación con el valor basal.
- 20 Entre los varones se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo para el grupo de 100 µg en la reducción del número medio de micciones nocturnas ($p=0,0049$).

En las tabla 6 y 7 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final del número de micciones nocturnas para todos los varones y todos los varones con monitorización (población de ITT).

Tabla 6 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) de micciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los varones.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	90	-0,84	1,09	0,12	-4,00	-1,00	1,67
10 µg	82	-0,54	0,99	0,11	-3,00	-0,67	2,33
25 µg	87	-0,83	1,15	0,12	-3,67	-0,67	2,33
50 µg	77	-1,13	1,30	0,15	-5,00	-1,00	1,33
100 µg	80	-1,38	1,28	0,14	-4,33	-1,33	4,33
Total	416	-0,94	1,19	0,06	-5,00	-1,00	4,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

5 Tabla 7 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) de micciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los varones con monitorización.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	74	-0,88	1,15	0,13	-4,00	-1,00	1,67
10 µg	66	-0,66	0,97	0,12	-3,00	-0,67	1,33
25 µg	72	-0,91	1,16	0,14	-3,67	-0,67	2,33
50 µg	52	-1,09	1,26	0,17	-5,00	-1,00	1,33
100 µg	60	-1,41	1,35	0,17	-4,33	-1,67	4,33
Total	324	-0,97	1,19	0,07	-5,00	-1,00	4,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

10 En la Figura 2 se ilustran las diferencias entre varones y mujeres en el cambio del número de micciones nocturnas. En la Figura 2, el cambio medio observado (línea entera) y predicho (línea quebrada) del número de micciones por género y dosis demuestra que los grupos de 10 y 25 µg para mujeres exhiben una mayor reducción de las micciones nocturnas en comparación con los grupos de 10 y 25 µg para varones. La comparación directa en la figura 2 destaca las diferencias por sexo y dosis sin el requisito de significación estadística.

15 Según estas diferencias por sexo, la dosis mínima eficaz (DME) para mujeres es de 25 µg y la DME para varones es de 100 µg.

Datos a largo plazo – micciones nocturnas

20 A un año (parte III), la disminución media de las micciones nocturnas por noche fue de 1,4, 1,77 y 2,11 (para 25 µg, 50 µg y 100 µg, respectivamente) según todos los sujetos elegibles. Las disminuciones medias de las micciones nocturnas demuestran que la disminución observada para las respectivas concentraciones el día 28 (es decir, Parte I) se mantiene durante un periodo de tratamiento más largo (por ejemplo, 52 semanas) y en algunos casos, incluso mejora. Se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal para todos los sujetos elegibles. Con respecto a este dato concreto para la parte III, "todos los sujetos elegibles" significa los sujetos que continuaron a las partes I, II y III del estudio con la misma dosis (es decir, se han excluido a los sujetos reaseñados al placebo) y completaron el diario de 1 año.

25 Los solicitantes indican que no se puede demostrar significación estadística para los datos de la parte III sobre las micciones nocturnas, ya que el grupo de placebo no se mantuvo para la parte III. No obstante, según los datos siguientes, las disminuciones adicionales en el número de micciones se pueden caracterizar como clínicamente significativas. Como se usa en el presente documento, "clínicamente significativa" significa un efecto mínimo útil.

Se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal al día 28 y a la semana 52 en el número de micciones

nocturnas para todos los grupos elegibles en las tablas A, B y C para las dosis de 25 µg, 50 µg y 100 µg de desmopresina.

Tabla A – Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos elegibles a la dosis de 25 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	86	3,24	1,27	2,00	8,67
Día 28	86	–0,98	1,15	–3,33	2,33
Semana 8	67	–1,16	1,13	–3,33	2,67
Semana 12	57	–1,29	1,14	–3,00	1,33
Semana 20	42	–1,48	1,05	–3,67	1,67
Semana 28	67	–1,44	1,20	–4,33	1,00
Semana 52	86	–1,41	1,26	–4,67	2,33

5 n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;
mín-mínimo; y máx-máximo

Tabla B- Valor basal el día 0 y cambios con respecto al valor basal para todos los sujetos elegibles a la dosis de 50 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	76	3,42	1,08	2,00	7,00
Día 28	76	–1,22	1,20	–5,00	2,00
Semana 8	58	–1,44	1,05	–4,00	1,33
Semana 12	51	–1,44	1,09	–3,67	1,00
Semana 20	48	–1,80	1,12	–4,00	1,00
Semana 28	44	–1,55	1,21	–5,00	1,00
Semana 52	76	–1,80	1,31	–6,67	0,33

10 n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;
mín-mínimo; y máx-máximo

Tabla C- Valor basal el día 0 y cambios con respecto al valor basal para todos los sujetos elegibles a la dosis de 100 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	73	3,30	1,11	2,00	7,00
Día 28	73	–1,406	1,26	–5,00	4,33
Semana 8	62	–1,61	1,11	–5,00	0,67
Semana 12	46	–1,83	1,12	–5,00	0,33
Semana 20	43	–1,95	1,12	–5,33	0
Semana 28	47	–1,83	0,86	–4,67	–0,33
Semana 52	73	–2,11	1,14	–6,33	0,67

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;
mín-mínimo; y máx-máximo

Aunque no es estadísticamente significativo, el cambio desde el valor basal a la semana 52 en comparación con el cambio desde el valor basal al día 28 demuestra que para todos los sujetos elegibles, la disminución de la frecuencia de las micciones nocturnas se puede mantener y/o mejorar durante un periodo de tratamiento prolongado de un modo clínicamente significativo.

- 5 Entre las mujeres, la reducción del número medio de micciones nocturnas desde el valor basal a la semana 52 se mantiene o mejora, en particular a la dosis de 25 µg. En las Tablas D–F se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la semana 52 en el número de micciones nocturnas para todas las mujeres para las dosis de 25 µg, 50 µg y 100 µg de desmopresina.

10

Tabla D - Valor basal el día 0 y cambios con respecto al valor basal para todos los sujetos mujeres elegibles a la dosis de 25 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	38	3,23	1,31	2,00	8,67
Día 28	38	–1,26	1,06	–3,33	0,67
Semana 8	32	–1,51	0,83	–3,00	0
Semana 12	29	–1,66	0,98	–3,00	0,67
Semana 20	22	–1,68	0,96	–3,00	0,67
Semana 28	27	–1,86	1,18	–4,33	0,33
Semana 52	38	–1,75	1,16	–4,67	2,00

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;

mín-mínimo; y máx-máximo

Tabla E – Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos mujeres elegibles a la dosis de 50 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	31	3,17	0,70	2,00	4,67
Día 28	31	–1,30	1,16	–4,00	2,00
Semana 8	26	–1,60	1,045	–4,00	1,00
Semana 12	23	–1,62	1,072	–3,33	0,67
Semana 20	18	–1,93	1,11	–3,67	0,33
Semana 28	19	–1,89	0,88	–3,33	0
Semana 52	31	–1,95	0,77	–3,67	–0,33

15

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;

mín-mínimo; y máx-máximo

Tabla F – Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos mujeres elegibles a la dosis de 100 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	37	3,08	1,12	2,00	7,00
Día 28	37	–1,50	1,22	–5,00	1,00
Semana 8	32	–1,69	1,27	–5,00	0,33

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Semana 12	27	-1,79	1,23	-5,00	0,33
Semana 20	22	-1,98	1,29	-5,33	0
Semana 28	26	-1,75	1,01	-4,67	-0,33
Semana 52	37	-2,11	1,35	-6,33	0,67

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;

mín-mínimo; y máx-máximo

Entre los varones se observaron disminuciones de las micciones nocturnas medias desde el valor basal hasta la semana 52. En las Tablas G-I se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la semana 52 para todos los sujetos varones elegibles.

5

Tabla G – Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos varones elegibles a la dosis de 25 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	48	3,26	1,24	2,00	6,33
Día 28	48	-0,76	1,18	-2,67	2,33
Semana 8	35	-0,84	1,27	-3,33	2,67
Semana 12	28	-0,90	1,19	-2,67	1,33
Semana 20	20	-1,25	1,13	-3,67	1,67
Semana 28	40	-1,15	1,13	-3,67	1,00
Semana 52	48	-1,13	1,28	-4,33	2,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;

mín-mínimo; y máx-máximo

10

Tabla H – Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos varones elegibles a la dosis de 50 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	45	3,59	1,25	2,00	7,00
Día 28	45	-1,16	1,23	-5,00	1,00
Semana 8	32	-1,31	1,04	-3,67	1,33
Semana 12	28	-1,30	1,11	-3,67	1,00
Semana 20	30	-1,73	1,13	-4,00	1,00
Semana 28	25	-1,28	1,37	-5,00	1,00
Semana 52	45	-1,69	1,58	-6,67	0,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;

mín-mínimo; y máx-máximo

Tabla I - Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos varones elegibles a la dosis de 100 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	36	3,53	1,07	2,00	6,00
Día 28	36	-1,31	1,31	-3,67	4,33
Semana 8	30	-1,52	0,90	-3,00	0,67
Semana 12	19	-1,89	0,96	-3,33	0,33
Semana 20	21	-1,92	0,93	-3,33	-0,33
Semana 28	21	-1,92	0,64	-3,500	-1,00
Semana 52	36	-2,12	0,89	-4,00	-0,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;
mín-mínimo; y máx-máximo

- 5 Las Tablas J–L resumen los datos para todos los sujetos con o sin una evaluación la semana 52.

Tabla J – Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos a la dosis de 25 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	158	3,38	1,35	2,00	8,67
Día 28	158	-0,96	1,12	-3,67	2,33
Semana 8	100	-1,31	1,16	-4,67	2,67
Semana 12	85	-1,42	1,23	-5,00	2,00
Semana 20	60	-1,61	1,16	-6,00	1,67
Semana 28	87	-1,39	1,14	-4,33	1,33
Semana 52	86	-1,41	1,26	-4,67	2,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;
mín-mínimo; y máx-máximo

- 10 Tabla K - Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos a la dosis de 50 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	157	3,39	1,05	2,00	7,33
Día 28	157	-1,10	1,19	-5,00	2,00
Semana 8	92	-1,43	1,28	-6,33	2,33
Semana 12	77	-1,51	1,16	-4,00	1,33
Semana 20	64	-1,71	1,16	-4,00	1,00
Semana 28	61	-1,55	1,28	-5,00	1,67
Semana 52	76	-1,80	1,31	-6,67	0,33

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;
mín-mínimo; y máx-máximo

Tabla L- Valor basal el día 0 y cambios con respecto a las micciones nocturnas basales para todos los sujetos a la dosis de 100 µg

	n	Media	Desv. est.	Mín.	Máx.
Día 0	160	3,22	1,06	2,00	7,33
Día 28	160	-1,31	1,23	-5,00	4,33
Semana 8	104	-1,47	1,08	-5,00	0,67
Semana 12	81	-1,73	1,04	-5,00	0,33
Semana 20	64	-1,86	1,08	-5,33	0
Semana 28	61	-1,80	0,90	-4,67	0,67
Semana 52	73	-2,11	1,14	-6,33	0,67

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar;

mín-mínimo; y máx-máximo

5 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS DE EFICACIA

Las variables secundarias de la eficacia fueron los cambios con respecto al valor basal de la duración del periodo inicial de sueño no alterado, la duración del tiempo de sueño total y los cambios en el volumen de orina nocturna. Como se observa, los datos de variables secundarias de la eficacia adicionales recogidas (es decir, puntuación global (general) de NQol, PSQI y FC-12v2 y puntuaciones del ICIQ-N) no se presentan en el presente documento.

10 Duración del periodo inicial de sueño no alterado

El efecto más pernicioso de la nicturia no es la micción excesiva *per se*, sino su impacto sobre la calidad del sueño y el posterior funcionamiento diario como consecuencia de una interrupción del sueño. La duración del periodo inicial de sueño no alterado aumentó desde el valor basal al día 28 en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores aumentos al aumentar la dosis de desmopresina. Los aumentos medios de la duración del sueño inicial fueron de 83, 85 y 107 minutos en los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg, respectivamente. Los sujetos tratados con 25 y 50 µg de desmopresina presentaron una mediana del aumento en su periodo inicial de sueño de aproximadamente 1 hora mientras que los sujetos tratados con la dosis de 100 µg presentaron una mediana del aumento en la duración del sueño inicial de aproximadamente 1,5 horas. Los intervalos de confianza del 95 % para la diferencia media con respecto al placebo en el cambio desde el valor basal no incluyeron cero para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg, indicando diferencias de grupo de tratamiento estadísticamente significativas.

En la tabla 8 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final en el periodo inicial del sueño no alterado para todos los grupos (población de ITT).

Tabla 8 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de análisis de ITT en la parte I) para todos los grupos.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	126	39	89	8	-273	42	386
10 µg	126	51	111	10	-317	51	457
25 µg	121	83	106	10	-104	62	413
50 µg	123	85	109	10	-233	63	453
100 µg	121	107	116	11	-166	96	399
Total	617	72	109	4	-317	60	457

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente un aumento en el periodo inicial de sueño no alterado para el grupo de 10 µg en comparación con el placebo basándose en los valores medianos identificados en la Tabla 8 para todos los grupos. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibió una mediana del aumento de 51 minutos en

comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió solo una mediana del aumento de 42 minutos en comparación con el valor basal. Teniendo en consideración un intervalo de 5 % de la mediana del aumento para el grupo de 10 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño no alterado oscilan de 48 a 54 minutos en comparación con el valor basal antes del tratamiento.

- 5 En las tablas 9, 10 y 11 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final en el periodo inicial de sueño no alterado para todas las mujeres, las mujeres de más de 50 años y las mujeres de más de años (población de ITT).

Tabla 9 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de análisis de ITT en la parte I) para todas las mujeres.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	49	37	94	13	-168	12	386
10 µg	60	54	117	15	-317	46	457
25 µg	51	113	118	17	-70	95	413
50 µg	61	98	125	16	-233	70	453
100 µg	57	114	130	17	-166	93	399
Total	278	84	121	7	-317	63	457

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente un aumento en el periodo inicial de sueño no alterado para los grupos de 10 µg y 25 µg en comparación con el placebo, basándose en los valores medianos identificados en la Tabla 9 para todas las pacientes mujeres. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibió una mediana del aumento de 46 minutos y el grupo de 25 µg exhibió una mediana del aumento de 95 minutos en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió solo una mediana del aumento de 12 minutos en comparación con el valor basal. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % del mediana del aumento para los grupos de 10 y 25 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño no alterado oscilan de 37 a 114 minutos, tal como de 37 a 55 minutos para el grupo de 10 µg y de 76 a 114 minutos para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor basal para todas las mujeres.

Tabla 10 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de análisis de ITT en la parte I) para las mujeres de más de 50 años.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	38	25	77	13	-168	11	168
10 µg	40	33	112	18	-317	27	293
25 µg	39	122	123	20	-70	96	413
50 µg	48	83	126	18	-233	63	453
100 µg	42	108	129	20	-166	89	330
Total	207	75	121	8	-317	54	453

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente un aumento en el periodo inicial de sueño no alterado para los grupos de 10 µg y 25 µg en comparación con el placebo basándose en los valores medianos identificados en la Tabla 10 para todas las pacientes mujeres de más de 50 años de edad. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibió una mediana del aumento de 27 minutos y el grupo de 25 µg exhibió una mediana del aumento de 96 minutos en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió solo una mediana del aumento de 11 minutos en comparación con el valor basal. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % del mediana del

aumento para los grupos de 10 y 25 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño no alterado oscilan de 37 a 115 minutos, tal como de 37 a 32 minutos para el grupo de 10 µg y de 77 a 115 minutos para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor basal antes del tratamiento para mujeres de más de 50 años de edad.

Tabla 11 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de análisis de ITT en la parte I) para las mujeres de más de 65 años.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	19	50	60	14	-50	52	168
10 µg	18	18	125	29	-317	46	243
25 µg	15	131	126	32	-70	113	413
50 µg	19	42	131	30	-233	30	288
100 µg	21	81	119	26	-118	70	275
Total	92	62	118	12	-317	53	413

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente un aumento en el periodo inicial de sueño no alterado para los grupos de 25 µg en comparación con el placebo basándose en los valores medianos identificados en la Tabla 10 para todas las pacientes mujeres de más de 65 años de edad. Por ejemplo, el grupo de 25 µg exhibió una mediana del aumento de 113 minutos en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió solo una mediana del aumento de 52 minutos en comparación con el valor basal. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de la mediana del aumento para el grupo de 25 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño no alterado oscilan de 90 a 136 minutos, tal como de 102 minutos a 124 minutos, en comparación con el valor basal antes del tratamiento para las mujeres de más de 65 años de edad.

En las tabla 12 y 13 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final en el periodo inicial de sueño no alterado para todos los varones y todos los varones con monitorización (población de ITT).

Tabla 12 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de análisis de ITT en la parte I) para todos los varones.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	77	40	86	10	-273	47	285
10 µg	66	48	107	13	-158	56	370
25 µg	70	61	90	11	-104	55	259
50 µg	62	72	90	11	-165	55	292
100 µg	64	100	103	13	-152	101	363
Total	339	63	97	5	-273	58	370

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

Tabla 13 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño alterado (conjunto de datos de análisis de ITT en la parte I) para todos los varones con monitorización

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	70	44	85	10	-273	48	285
10 µg	60	54	107	14	-145	59	370
25 µg	62	57	87	11	-104	54	259
50 µg	45	64	89	13	-165	59	291
100 µg	52	108	103	14	-152	116	363
Total	289	64	96	6	-273	58	370

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

5 **Duración del tiempo de sueño total**

El tiempo de sueño total aumentó en todos los grupos de tratamiento en la parte I, sin embargo, no se observó un patrón por dosis de desmopresina. Basándose en las pruebas de F de los efectos, la duración del sueño global calculado y la duración del sueño global reseñado eran indicadores estadísticamente significativos del cambio desde el valor basal al día 28 en el tiempo de sueño total ($p < 0,0001$).

- 10 En la Tabla 14 se presenta un resumen del cambio desde el valor basal al día 28 en el tiempo de sueño total por grupo de tratamiento.

Tabla 14 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) en el tiempo de sueño total (parte I)

Tiempo de sueño total (mín)	Placebo (N= 156)	10 µg (N= 155)	25 µg (N= 152)	50 µg (N= 148)	100 µg (N= 146)
Tiempo de sueño calculado	(N= 156)	(N= 155)	(N= 152)	(N= 148)	(N= 146)
Basal	399 (97,0)	397 (92,2)	397 (90,3)	404 (95,8)	414 (85,0)
Media (DE)	410	402	412	415	418
Mediana	(15, 732)	(135, 720)	(95, 577)	(20, 577)	(72, 638)
Mínimo, máximo					
Cambio con respecto al valor basal	(N= 138)	(N= 137)	(N= 142)	(N= 138)	(N= 133)
	31,4 (89,22)	9,7 (91,40)	19,7 (71,67)	24,2 (79,60)	9,7 (77,33)
Media (DE)	19,5	10	15,3	14,2	12
Mediana	(-167, 420)	(-332, 282)	(-191, 318)	(-235, 218)	(-300, 227)
Mínimo, máximo					
Tiempo de sueño referido	(N= 156)	(N= 155)	(N= 152)	(N= 148)	(N= 146)
Basal	403 (83,7)	411 (72,8)	401 (77,8)	403 (83,7)	413(81,3)
Media (DE)	408	400	410	409	410
Mediana	(135, 625)	(190, 613)	(77, 555)	(100, 580)	(100, 674)
Mínimo, máximo					

Cambio con respecto al valor basal	(N= 139)	(N= 137)	(N= 141)	(N= 138)	(N= 133)
Media (DE)	24,6 (80,66)	7,8 (58,55)	15,9 (53,92)	24,9 (72,21)	19 (68,94)
Mediana	20,3	10,0	10,0	20,0	20,0
Mínimo, máximo	(-135, 525)	(-130, 163)	(-113, 228)	(-168, 293)	(-160, 197)

Cambio en el volumen de orina

Los estudios farmacodinámicos indican que la desmopresina tiene un efecto antidiurético muy pronunciado. El volumen de orina nocturna se redujo en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores descensos al aumentar la dosis de desmopresina. Para el cambio desde el valor basal al día 28 en el volumen de orina nocturna, según las pruebas de F de los efectos, el tratamiento ($p < 0,0001$), la edad ($p = 0,0067$) y el volumen de orina nocturna basal ($p < 0,0001$) fueron indicadores estadísticamente significativos del cambio desde el valor basal. Los intervalos de confianza del 95 % para la diferencia media con respecto al placebo en el cambio desde el valor basal no incluyeron cero para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg, indicando diferencias de grupo de tratamiento estadísticamente significativas.

De forma similar, el volumen de orina total, que incluía tanto micciones diurnas como nocturnas, se redujo en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores reducciones al aumentar la dosis de desmopresina. En el grupo de 50 µg, apareció un ligero aumento medio de la diuresis durante el día y como resultado, la reducción media de orina nocturna fue mayor que la reducción media total de orina.

Como se muestra en la Figura 3, la mayor parte de la reducción del volumen de orina total fue una reducción en el volumen nocturno. Las reducciones en el volumen de orina nocturna para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg fueron estadísticamente significativas.

En la tabla 15 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final del volumen de orina nocturna para todos los grupos (población de ITT).

Tabla 15 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) del volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los grupos.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	140	-109	246	21	-817	-94	800
10 µg	137	-164	277	24	-983	-150	568
25 µg	144	-224	264	22	-1,084	-233	567
50 µg	138	-272	296	25	-1,017	-233	717
100 µg	135	-312	275	24	-1,238	-283	408
Total	694	-216	281	11	-1,238	-200	800

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

Aunque no es estadísticamente significativa, resulta evidente una disminución del volumen de orina nocturna para el grupo de 10 µg en comparación con el placebo, basándose en la mediana de las disminuciones identificadas en la Tabla 15 para todos los grupos. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibió una mediana de la disminución de 150 ml en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió solo una mediana de la disminución de 94 ml en comparación con el valor basal. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de la mediana de la disminución para el grupo de 10 µg, las reducciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 120 ml y por ejemplo, oscilan de 120 a 180 ml, en comparación con el valor basal antes del tratamiento para todos los grupos.

En las tablas 16, 17 y 18 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final del volumen de orina nocturna para todas las mujeres, las mujeres de más de 50 años y las mujeres de más de 65 años (población de ITT).

Tabla 16 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) del volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todas las mujeres.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	60	-86	278	36	-817	-56	800
10 µg	66	-207	292	36	-983	-179	538
25 µg	61	-307	276	35	-1,084	-298	292
50 µg	66	-257	282	35	-1,017	-204	717
100 µg	60	-321	239	31	-933	-283	25
Total	313	-236	285	16	-1,084	-217	800

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

- 5 Aunque no es estadísticamente significativa, resulta evidente una disminución del volumen de orina nocturna para los grupos de 10 µg y 25 µg en comparación con el placebo basándose en la mediana de las disminuciones identificadas en la Tabla 16 para todas las mujeres. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibió una mediana de disminución de 179 ml y el grupo de 25 µg exhibió una mediana de disminución de 298 ml en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió solo una mediana de la disminución de 56 ml en comparación con el valor basal. Teniendo en consideración un intervalo del 20 % de la mediana de la disminución para los grupos de 10 y 25 µg, las disminuciones en el volumen de orina nocturna incluyen al menos 143 ml y por ejemplo, oscilan de 143 a 358 ml, tal como de 143 a 215 ml para el grupo de 10 µg y de 238 a 358 ml para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor basal antes del tratamiento para todas las mujeres.

15 Tabla 17 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) del volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para las mujeres de más de 50 años de edad.

Dosis	n	media	Desv. est.	Err. est.	mín	mediana	máx.
Placebo	44	-102	242	36	-817	-56	268
10 µg	45	-197	319	48	-983	-150	538
25 µg	46	-356	281	41	-1,084	-383	292
50 µg	52	-249	289	40	-1,017	-196	717
100 µg	45	-317	252	38	-933	-275	25
Total	232	-245	290	19	-1,084	-217	717

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

- 20 Aunque no es estadísticamente significativa, resulta evidente una disminución del volumen de orina nocturna para los grupos de 10 µg y 25 µg en comparación con el placebo basándose en la mediana de las disminuciones identificadas en la Tabla 17 para mujeres de más de 50 años de edad. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibió una mediana de disminución de 150 ml y el grupo de 25 µg exhibió una mediana de disminución de 383 ml en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió una mediana de la disminución de 56 ml en comparación con el valor basal. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de la mediana de la disminución para los grupos de 10 y 25 µg, las disminuciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 120 ml y por ejemplo, oscilan de 120 a 460 ml, tal como de 120 a 180 ml para el grupo de 10 µg y de 306 a 460 ml para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor basal antes del tratamiento para mujeres de más de 50 años de edad.

Tabla 18 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) del volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para las mujeres de más de 65 años de edad.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín.	Mediana	Máx.
Placebo	20	-90	170	38	-557	-47	133
10 µg	22	-91	302	64	-742	-54	538
25 µg	19	-372	270	62	-867	-383	25
50 µg	20	-208	323	72	-703	-203	717
100 µg	23	-323	261	54	-817	-285	25
Total	104	-216	290	28	-867	-171	717

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar; mín-mínimo; máx-máximo

- 5 Aunque no es estadísticamente significativa, resulta evidente una disminución del volumen de orina nocturna para el grupo de 25 µg en comparación con el placebo, basándose en la mediana de las disminuciones identificadas en la Tabla 18 para mujeres de más de 65 años de edad. Por ejemplo, el grupo de 25 µg exhibió una mediana de disminución de 383 ml, en comparación la mediana de disminución de 47 ml de placebo, en comparación con el valor basal antes del tratamiento. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de la mediana de la disminución para el grupo de 25 µg, las reducciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 211 ml y por ejemplo, oscilan de 238 a 290 ml, en comparación con el valor basal antes del tratamiento para mujeres de más de 65 años de edad.

En las tabla 19 y 20 se presenta un resumen de los cambios desde el valor basal a la visita final en el volumen de orina nocturna para todos los varones y todos los varones con monitorización (población de ITT).

- 15 Tabla 19 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) del volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los varones.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín.	Mediana	Máx.
Placebo	80	-125	219	25	-727	-111	583
10 µg	71	-125	257	30	-750	-117	568
25 µg	83	-162	238	26	-873	-200	567
50 µg	72	-286	309	36	-984	-246	422
100 µg	75	-306	302	35	-1,238	-270	408
Total	381	-199	276	14	-1,238	-192	583

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar; mín-mínimo; máx-máximo

- 20 Tabla 20 – Cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) del volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los varones con monitorización.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín.	Mediana	Máx.
Placebo	72	-128	229	27	-727	-111	583
10 µg	63	-122	269	34	-750	-83	568
25 µg	72	-146	219	26	-608	-167	567
50 µg	50	-286	313	44	-984	-235	357
100 µg	60	-296	275	36	-867	-264	408
Total	317	-188	268	15	-984	-183	583

n – tamaño de la población; desv. est. – desviación estándar; err. est. error estándar;

mín-mínimo; máx-máximo

A partir de la tabla 20, resulta evidente una reducción del volumen de orina nocturna para el grupo de 100 µg en comparación con el placebo basándose en las medianas de las disminuciones con respecto al valor basal. Por ejemplo, el grupo de 100 µg exhibió una mediana de la disminución de 264 ml en comparación con el valor basal antes del tratamiento. El placebo exhibió solo una mediana de la disminución de 111 ml en comparación con el valor basal. Teniendo en consideración un intervalo del 20 % de la mediana de la disminución para el grupo de 100 µg, las reducciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 211 ml y por ejemplo, oscilan de 211 a 317 ml, tal como de 238 ml a 290 ml en comparación con el valor basal antes del tratamiento para varones con monitorización.

En la Figura 4 se ilustran las diferencias entre varones y mujeres en el cambio de volumen de orina nocturna. En la Figura 4, el cambio medio observado (línea completa) y predicho (línea quebrada) en el volumen de orina nocturna demuestran la mayor sensibilidad a dosis menores (es decir, los grupos de 10 µg y 25 µg) en mujeres que en varones. La comparación directa en la figura 4 destaca las diferencias por sexo y dosis sin el requisito de significación estadística.

Problemas estadísticos/analíticos- Manipulación de los abandonos o datos omitidos

Los valores omitidos respecto al número de micciones nocturnas el día 8, día 15, día 22 y día 28 en la parte I se atribuyeron usando la última observación considerada (UOC). No se atribuyeron los valores ausentes relativos a la alteración del sueño y el volumen de orina (para hacer la media del volumen de orina de 24 h y el volumen medio nocturno de orina).

Dosis de fármaco. Concentración del fármaco y relaciones con la respuesta

En este estudio se incluyeron cuatro dosis de desmopresina (10 µg, 25 µg, 50 µg y 100 µg). Ambos criterios de valoración principal del número de micciones nocturnas demostraron en general un aumento de la eficacia al aumentar la dosis de desmopresina. Se efectuó un análisis adicional del criterio de valoración principal de la eficacia por género y demostró diferencias por género en la respuesta. Entre las mujeres, se demostró eficacia para las dosis de 25 µg, 50 µg y 100 µg de desmopresina para el criterio de valoración principal. Entre los varones, la dosis de 100 µg de desmopresina fue superior al placebo para el criterio de valoración principal. Según estas diferencias por género, la dosis mínima eficaz (DME) para mujeres es de 25 µg y para varones es de 100 µg.

Conclusiones de eficacia

En este estudio se compararon cuatro dosis de desmopresina (10, 25, 50 y 100 µg) con el placebo en este estudio para el criterio de valoración primario en la parte I: cambio del número medio de micciones nocturnas desde el valor basal a la visita final (día 28).

El número medio de micciones nocturnas se redujo desde el valor basal al día 28 en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores reducciones al aumentar la dosis de desmopresina. La reducción del número medio de micciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para los grupos de 100 µg y 50 µg ($p = 0,0207$). La tendencia de mayores reducciones del número medio de micciones nocturnas al aumentar la dosis de desmopresina era evidente en sujetos estratificados por edad (< 65 años, ≥ 65 años) y en sujetos con poliuria nocturna. Demasiados pocos sujetos no presentaron poliuria nocturna como para hacer comparaciones significativas. La reducción del número medio de micciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para el grupo de 100 µg para los 4 factores de estratificación y para el grupo de 50 µg para sujetos con poliuria nocturna. Cuando se examinaron las reducciones del número medio de micciones nocturnas por semana de tratamiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas, en comparación con el placebo, para las dosis de 25 µg, 50 µg y 100 µg el día 8 y el día 15 de tratamiento, con diferencias significativas para las dos dosis mayores también el día 22 y el día 28.

Se efectuó un análisis adicional del criterio de valoración principal de la eficacia por sexo y se observó una diferencia por sexo en la respuesta. Entre las mujeres, la reducción del número medio de micciones nocturnas fue superior, de forma estadísticamente significativa, al placebo para los grupos de 100 µg, 50 µg y 25 µg. Entre los varones, se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo para el criterio de valoración principal para el grupo de 100 µg. Según estas diferencias por sexo, la DME para mujeres es de 25 µg y la DME para varones es de 100 µg.

El volumen de orina nocturna, así como el volumen de orina total, se redujo en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores descensos al aumentar la dosis de desmopresina. Basándose en intervalos de confianza del 95 % que no incluían el 0, las reducciones del volumen de orina nocturna para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg eran estadísticamente significativas.

El criterio de valoración secundario de la eficacia del cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado demostró también mayores aumentos al aumentar la dosis de desmopresina. Los sujetos tratados con 25 µg y 50 µg presentaron una mediana del aumento de su periodo inicial de sueño de aproximadamente 1 hora mientras que los sujetos tratados con la dosis de 100 µg presentaron una

mediana del aumento de la duración inicial de sueño de aproximadamente 1,5 horas; los intervalos de confianza del 95 % para la diferencia media con respecto al placebo indicaron diferencias estadísticamente significativas para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg

- 5 En resumen, se demostró que la eficacia de 100 µg de desmopresina era superior al placebo para el criterio de valoración principal global; para el criterio de valoración principal, entre varones y entre mujeres; las proporciones de sujetos con reducciones > 50 % y > 75 % del número medio de micciones nocturnas; el cambio desde el valor basal a la visita final (día 28) de la duración del periodo inicial de sueño no alterado; y las reducciones del volumen de orina nocturna. La eficacia de 50 µg de desmopresina fue superior al placebo para el cambio desde el valor basal al día 28 del número medio de micciones nocturnas; para el criterio de valoración principal entre mujeres; la duración del periodo inicial de sueño no alterado; y las reducciones de volumen de orina nocturna. Además, se observó superioridad numérica para 50 µg de desmopresina en comparación con el placebo para la proporción de sujetos con reducciones >33 % (53 % frente a 47 %), reducciones >50 % (28 % frente a 20 %) y reducciones >75 % (10 % frente a 5 %) del número medio de micciones nocturnas el día 28. La dosis de 25 µg fue superior al placebo para el criterio de valoración principal entre mujeres; en la reducción del número medio de micciones nocturnas; el cambio desde el valor basal al día 28 de la duración del periodo inicial de sueño no alterado; y las reducciones del volumen de orina nocturna. La dosis de 10 µg no demostró superioridad estadística frente al placebo para el criterio de valoración principal ni secundario de la eficacia. Se observó una diferencia por sexo en la respuesta. Para el criterio de valoración principal se demostró superioridad frente al placebo para las dosis de 25 µg, 50 µg y 100 µg entre mujeres y para la dosis de 100 µg entre varones.
- 10
- 15
- 20 Los resultados del estudio CS29 demostraron que la dosis de 100 µg era claramente eficaz, mientras que la dosis de 10 µg puede considerarse subterapéutica para el parámetro principal de la eficacia para la población global del estudio. Según las diferencias por sexo observadas, la DME para mujeres es de 25 µg y la DME para varones es de 100 µg.
- 25 A 1 año, la disminución media de las micciones nocturnas fue de 1,4, 1,77 y 2,11 (para 25 µg, 50 µg y 100 µg, respectivamente) según todos los sujetos elegibles.

Acontecimientos adversos que conducen al abandono: hiponatremia y monitorización de los niveles de sodio en suero

- 30 El acontecimiento referido de hiponatremia, definido como niveles de sodio en suero <130 mmol/l, fue un acontecimiento adverso de especial interés. Un total de 34 (4 %) sujetos desarrollaron hiponatremia durante la parte I. No hubo esencialmente diferencias en la aparición de hiponatremia entre los grupos de placebo y de 10 y 25 µg; sin embargo, la incidencia de los niveles de sodio en suero <130 mmol/l subió del 1,3 % en el grupo de 25 µg al 7,0 % en el grupo de 50 µg y al 11,3 % en el grupo de 100 µg. La hiponatremia tendía a aparecer pronto en el tratamiento, habitualmente durante la primera semana y fue más frecuente en sujetos de ≥ 65 años de edad.

- 35 Puesto que la hiponatremia es un acontecimiento adverso potencialmente grave asociado a las dosis diarias de desmopresina, se monitorizaron los niveles de sodio en suero a lo largo del estudio en todos los sujetos. Basándose en los resultados del estudio CS29, se aplicaron los siguientes criterios de monitorización de sodio a los datos del CS29.

En sujetos de menos de 50 años de edad:

Niveles basales de sodio en suero ≥ 135 mmol/l.

- 40 En sujetos a partir de 50 años de edad:

Niveles basales de sodio en suero ≥ 135 mmol/l

Niveles de sodio en suero el día 4 ≥ 135 mmol/l

Niveles de sodio en suero el día 28 ≥ 135 mmol/l

- 45 Los sujetos que no cumplieron estos criterios serían retirados. Sin monitorización, aparecieron niveles de sodio en suero menores de 125 mmol/l en 3 sujetos de cada uno de los grupos de 50 µg y 100 µg el día 4 y en 1 sujeto en cada uno de estos grupos el día 8. Debe recordarse que la monitorización de los niveles de sodio en suero se producía el día después de la dosis nocturna del fármaco de estudio.

- 50 Basándose en estos hallazgos, se recomienda la monitorización de los niveles de sodio en suero el día 4 y el día 28 en varones de más de 65 años a 100 µg. Los niveles de sodio en suero el día 4 y el día 28 deben ser ≥ 135 mmol/l. En hombres de menos de 65 años de edad que se tratan con 100 µg, no parece estar justificada una monitorización adicional. En sujetos de sexo femenino que se tratan con 25 µg, no parece estar justificada una monitorización adicional.

Dosificación

Los resultados del estudio CS29 demostraron que la dosis de 10 µg se consideraba una dosis subterapéutica para los parámetros principales de eficacia cuando se busca en la población global. Aunque la dosis de 100 µg fue claramente eficaz, el riesgo de hiponatremia fue mayor que con las dosis menores de desmopresina. Aunque no tan eficaz como la dosis de 100 µg, la relación de beneficio-riesgo fue favorable para las dosis de 25 µg y 50 µg. Fue claramente menos probable que la dosis de 25 µg causara hiponatremia en comparación con las dosis de 50 µg y 100 µg y fue superior de forma estadísticamente significativa al placebo en el criterio de valoración principal de la eficacia entre mujeres. Entre los varones, la dosis de 100 µg de desmopresina fue superior de forma estadísticamente significativa al placebo para el criterio de valoración principal. Según estas diferencias por sexo, la DME para mujeres es de 25 µg y la DME para varones es de 100 µg.

Referencias

1. Van Kerrebroeck P y col., The Standardization of Terminology in Nicturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21: 179 – 183
2. Weiss JP, Blaivas JG. Nicturia. *J Urol* 2000; 163: 5 – 12
3. Robertson GL. Nocturnal Polyuria. *BJU Int* 1999; 84 (suppl1):17 – 19
4. Kirkland JL y col., Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *BMJ* 1983; 287: 1665 – 1667
5. Van Kerrebroeck P y col., The Standardization of Terminology in Nicturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21: 179 – 183
6. Asplund R., Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Int Med* 1991; 229: 131 – 134
7. Matthiesen TB y col., Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nicturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996; 156: 1292 – 1299
8. Bodo G y col., Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nicturia after urinary flow obstruction removal. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 320 – 324
9. Kikuchi Y. Participation of atrial natriuretic peptide levels and arginine vasopressin in aged persons with nicturia. *Jpn J Urol* 1995; 86: 1651 – 1659
10. Moon DG y col., Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nicturia: a circadian study. *BJU Int* 2004; 94: 571 – 575
11. Graugaard-Jensen C y col., Nicturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. *J Urol* 2006; 176: 1034 – 1039
12. Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nicturia: A diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. *J Urol* 2006; 176: 660 – 664
13. George CPL y col., Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrin Met* 1975; 41: 332 – 338
14. Johnson TM y col., Arginine vasopressin and nocturnal polyuria in older adults with frequent nighttime voiding. *J Urol* 2003; 170: 480 – 484
15. Beck LH, Burkart JM. Aging changes in renal function. In: Asad WR y col., editores. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. McGraw-Hill Book Co., 1990: 555 – 564
16. Van Dijk L y col., Nicturia in the Dutch adult population. *BJU Int* 2002; 90: 644 – 648
17. Hakkinen JT y col., Incidence of nicturia in 50 to 80-year-old Finnish Men. *J Urol* 2006; 176: 2541 – 2545
18. Tikkinen KAO y col., Is nicturia equally common among men and women? A population based study in Finland. *J Urol* 2006; 175: 596 – 600
19. Diokno AC y col., Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1986; 136: 1022 – 1025
20. Sommer P y col., Voiding patterns in men evaluated using a questionnaire survey. *Br J Urol* 1990; 65: 155 – 160
21. Fultz NH, Herzog AR. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 1 – 10
22. Chute CG y col., The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150: 85 – 89
23. Sommer P y col., Voiding patterns and prevalence of incontinence in women: A questionnaire survey. *Br J Urol* 1990; 66: 12 – 15
24. Britton JP y col., Prevalence of urinary symptoms in men over age 60. *Br J Urol* 1990; 66: 175 – 176
25. Samuelsson E y col., A population study of urinary incontinence and nicturia among women aged 20 – 59 years: Prevalence, well-being and wish for treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 74 – 80
26. Blanker MH y col., Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men. *J Urol* 2000; 164: 1201 – 1205
27. Swithinbank LV, Abrams P. A detailed description, by age, of lower urinary tract symptoms in a group of community dwelling women. *BJU Int* 2000; 85 (supl. 2): 19 – 24
28. Malmsten UGH y col., Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158: 1733 – 1737
29. Irwin DE y col., Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019
30. Jolleys JV y col., Urinary symptoms in the community: How bothersome are they? *Br J Urol* 1994; 74: 551 – 555

31. Coyne KS y col., The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *BJU Int* 2003; 92: 948 – 954
32. Middelkoop HAM y col., Subjective sleep characteristics of 1485 males and females aged 50 – 93: Effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J Gerontol A Bioi Sci Med Sci* 1996; 51: M108–M115
- 5 33. Asplund R y col., Nocturnal micturition, sleep and well-being in women ages 40 – 64 years. *Maturitas* 1996; 24: 73 – 81
34. Hetta J y col., Mood alterations and sleep. *Ann Clin Res* 1985; 17: 252 – 256
35. Manabe K y col., Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. *Gerontology* 2002; 10 46: 318 – 322
36. Akerstedt T y col., A prospective study of fatal occupational accidents - relationship to sleeping difficulties and occupational factors. *J Sleep Res* 2002; 11: 69 – 71
37. Kobelt Gy col., Productivity, vitality and utility in a group of professionally active individuals with nocturia. *BJU Int* 2003; 91: 190 – 195
- 15 38. Stewart RB y col., Nocturia: A risk factor for falls in the elderly *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1217 – 1220
39. Baker SP, Harvey AH. Fall injuries in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1985; 1: 501 - 508
40. Stewart RB y col., Nocturia: A risk factor for falls in the elderly *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1217 – 1220
41. Vilhardt H. Basic pharmacology of desmopressin: a review. *Drug Invest* 1990; 2 (supl. 5): 2 – 8

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una dosis bucodispersable de desmopresina de 25 µg medida como la base libre de la desmopresina, para su uso en la reducción de las micciones nocturnas en un paciente de sexo femenino que lo necesite, en la que la dosis es para administrar a la paciente antes de acostarse y reduce las micciones nocturnas de la paciente en comparación con antes de la administración y en la que la reducción media de las micciones nocturnas en la semana 52 de la administración está aumentada en comparación con la reducción media de las micciones nocturnas el día 28 de la administración.
- 5 2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dosis de desmopresina como la base libre se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
- 10 3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dosis bucodispersable de desmopresina es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.

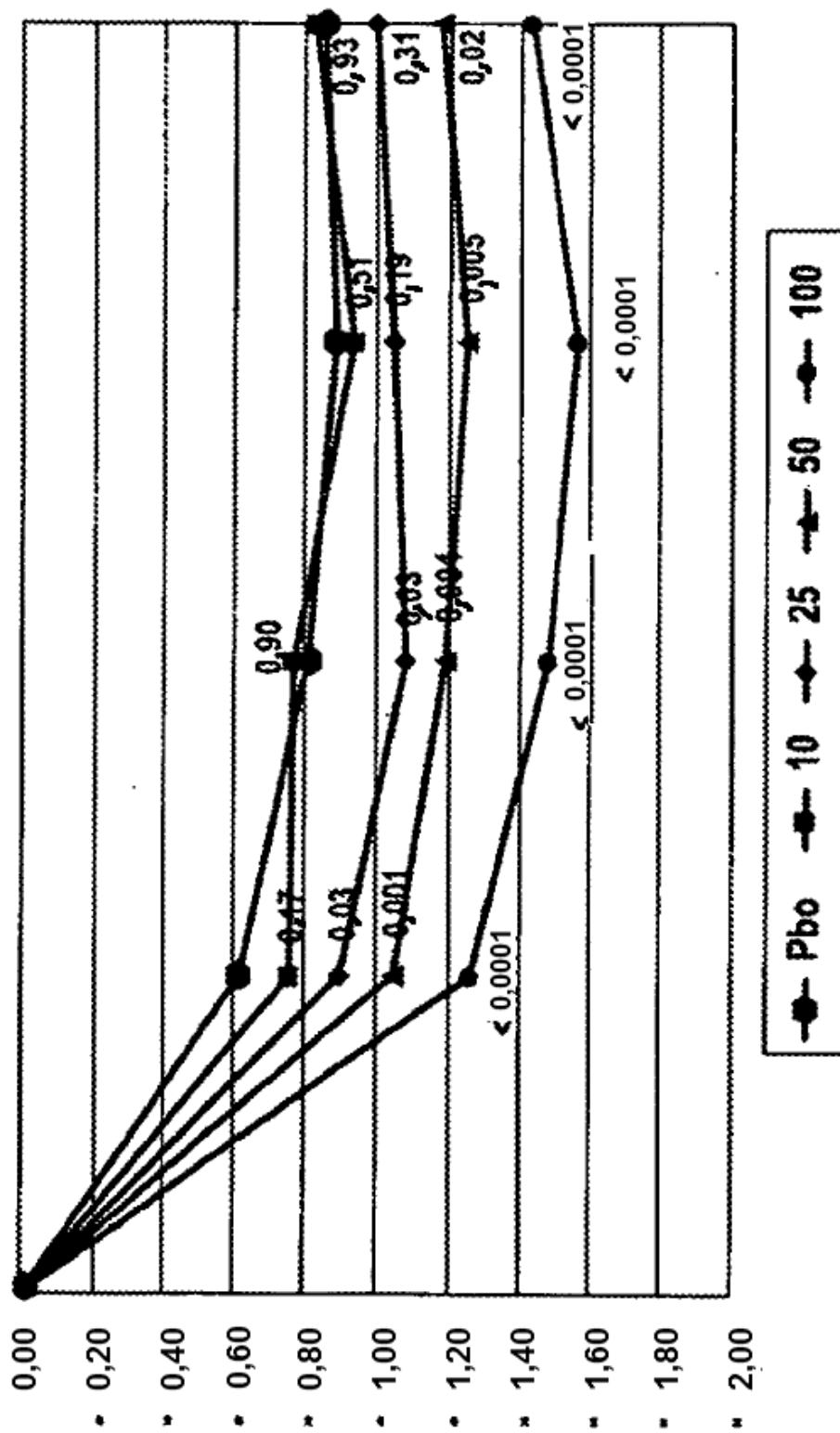
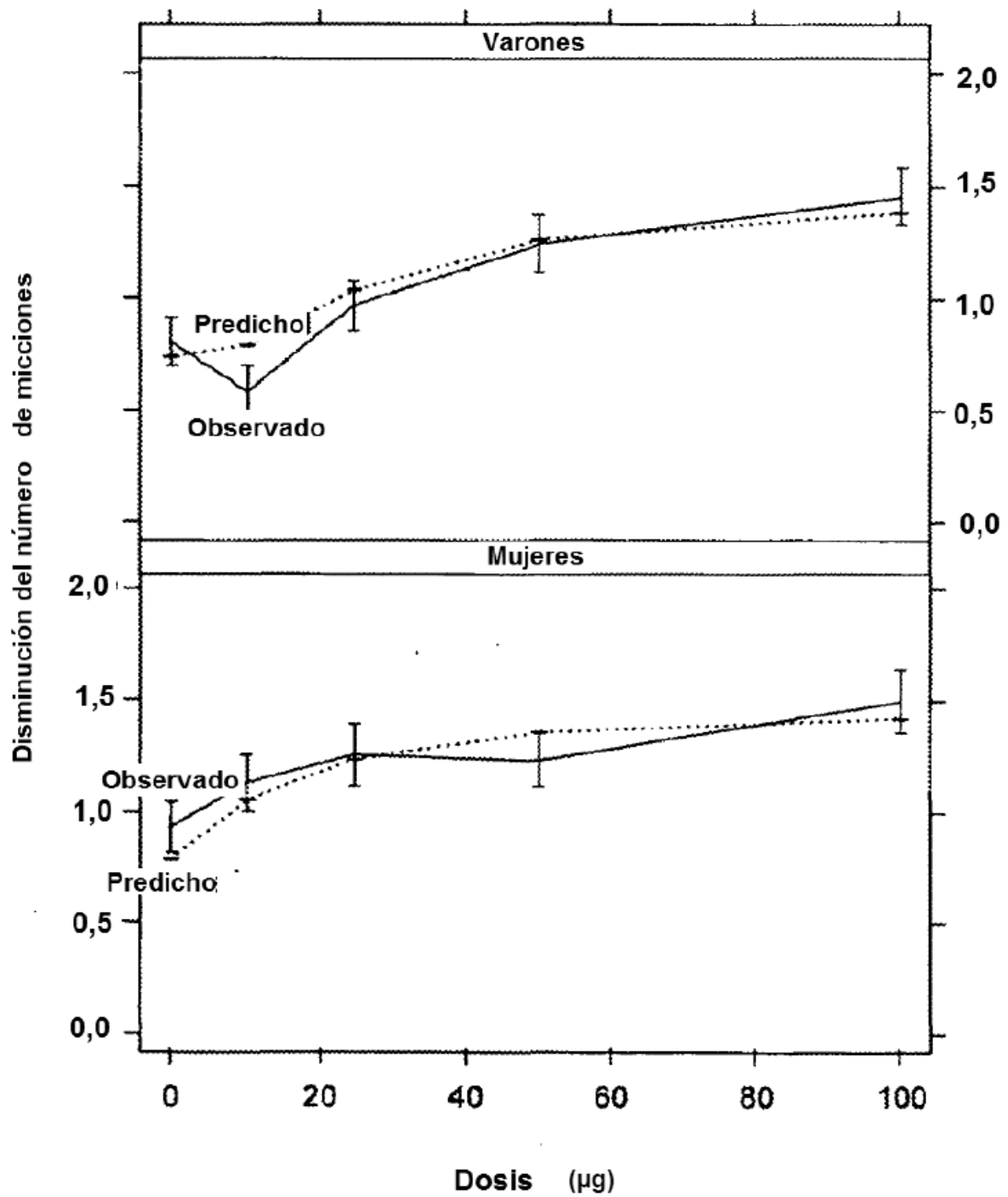


Figura 1

Figura 2

Modelo ajustado por sexo



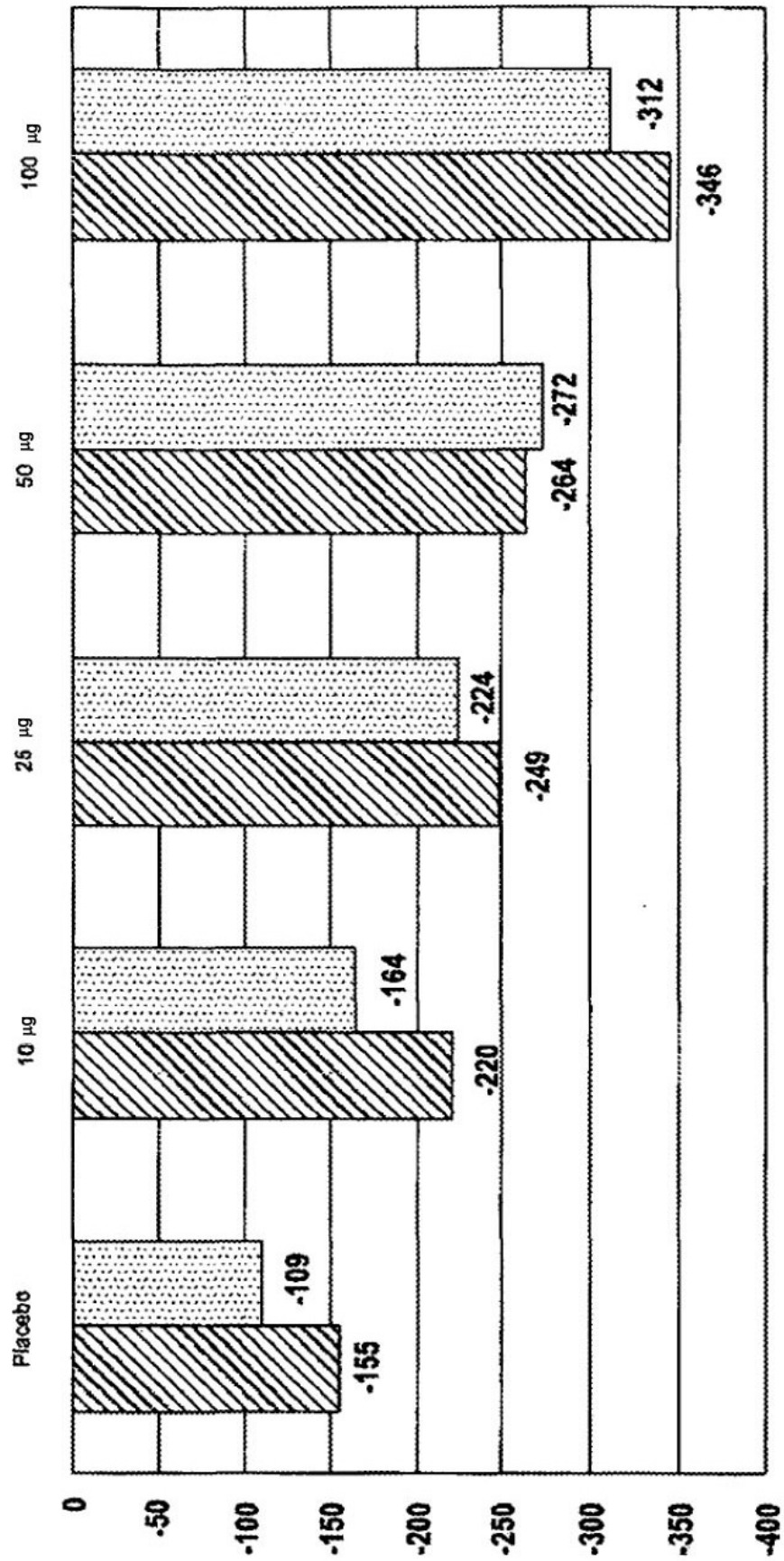


Figura 3

Figura 4**Modelo ajustado por sexo**