

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 706**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/095** (2009.01)

**A61P 13/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 17171155 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3225250**

54 Título: **Desmopresina bucodispersable para aumentar el periodo inicial de sueño ininterrumpido por nocturia**

30 Prioridad:

**21.05.2008 US 55120 P**

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

**27.04.2020**

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)  
Polaris Avenue, 144  
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**KLEIN, BJARKE MIRNER;  
NORGAARD, JENS PETER y  
SHUMEL, BRAD**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 756 706 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 bucodispersable para aumentar el periodo inicial de sueño ininterrumpido por nocturia

5 Solo recientemente se ha reconocido la nocturia como una entidad clínica en su propio derecho opuesta a uno de muchos síntomas que comprenden varias afecciones del aparato urinario inferior. Actualmente se define por la Sociedad Internacional de Continencia (ICS) como la queja de que el individuo se tiene que despertar por la noche una o más veces para evacuar. Esto aplica a cualquier número de evacuaciones en cualquier momento durante la noche siempre que la persona se despierte antes de evacuar (1). En general, el término nocturia se refiere a micción por la noche, especialmente cuando es excesiva. También se denomina "nicturia".

Hay tres categorías amplias de fisiopatología que dan cuenta de la nocturia: poliuria global; problemas de almacenamiento de la vejiga; y poliuria nocturna (2).

15 La poliuria global se define como secreción de orina > 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.

20 Los problemas de almacenamiento de la vejiga se caracterizan por evacuaciones frecuentes con pequeños volúmenes de orina. Las causas de los problemas de almacenamiento de la vejiga incluyen sobreactividad 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 despertarse con frecuencia y evacuar también es característico de una alteración primaria del sueño que debe ser parte del diagnóstico diferencial en la evaluación de un paciente con nocturia.

25 La poliuria nocturna se define como la producción de un volumen anormalmente grande de orina durante el sueño. Los adultos jóvenes sanos de 21-35 años de edad excretan aproximadamente el  $14 \pm 4$  % de su orina total entre las horas de 11 p.m y 7 a.m. mientras que las personas mayores excretan una media del  $34 \pm 15$  % (3-4). La ICS actualmente define la poliuria nocturna como un volumen de orina nocturna mayor del 20-30 % del volumen de orina total de 24 horas, dependiendo de la edad y la ausencia de poliuria (5).

30 La poliuria nocturna puede ser secundaria a afecciones sistémicas tal como insuficiencia cardiaca congestiva, edema periférico debido a estasis venosa o linfostasis, insuficiencia renal o hepática, patrones de estilo de vida tal como beber excesivamente por la noche, y apnea del sueño obstructiva. Varios estudios sugieren que algunos individuos con nocturia pueden tener una pérdida de la ritmicidad circadiana normal de la secreción de arginina vasopresina (AVP) (6-12). AVP es la hormona principalmente responsable para la regulación de la producción de orina. En adultos sanos, hay una liberación diurna de AVP con concentraciones pico en sangre que se producen durante las horas de sueño (13). El embotamiento de la fase nocturna de la secreción de AVP en sujetos con nocturia proporcionaría una explicación fisiológica plausible para la producción de orina nocturna aumentada. Sin embargo, no todos los pacientes con nocturia carecen de variación circadiana de AVP, y no todos los pacientes que carecen de variación circadiana de AVP tienen nocturia (14). Hay múltiples cambios fisiológicos en los mecanismos que rigen la regulación de agua y sodio que pueden alterar el ritmo diurno de excreción de orina. Estos incluyen disminuciones relacionadas con la edad en la capacidad de concentración renal y concentraciones de renina en plasma (15).

45 Las estimaciones de la prevalencia de nocturia varían mucho dependiendo de la definición usada, el método analítico empleado y la población y región examinadas (16-28). A pesar de estas limitaciones, la bibliografía indica fuertemente que la nocturia es un estado común y molesto en hombres y mujeres que aumenta tanto en prevalencia como en gravedad con la edad.

50 Un estudio reciente grande, que implica a más de 19.000 hombres y mujeres de 18 años y edad superior en cinco países (Canadá, Alemania, Italia, Suecia y el Reino Unido) y que utiliza la definición de la ICS de nocturia (una o más veces por la noche) mostró que la nocturia era el síntoma de aparato urinario inferior más prevalente - descrito por el 48,6 % de los hombres y el 54,5 % de las mujeres - y aumentó del 34-44 % en individuos de menos de 39 años de edad a más del 70 % en esos con edad de 60 años o más. Incluso con un umbral más alto de dos o más evacuaciones por noche, la prevalencia de la nocturia del 21-24 % superaba la de cualquier otro síntoma del aparato urinario inferior (29).

60 Los adultos de más edad con frecuencia citan la nocturia como uno de los síntomas del aparato urinario inferior más molestos. En un estudio de comunidad de 423 hombres de 40 años de edad y mayores en el RU, 58 (14 %) describieron nocturia al menos dos veces por noche. Y el 67 % de estos describió que era "al menos un pequeño problema" - el segundo síntoma más molesto después de una frecuencia de al menos 9 veces al día (92 %), y más molesto incluso que la incontinencia nocturna (60 %) (30). Un estudio de comunidad realizado en los EE UU que incluía 720 sujetos con nocturia mostró que tan poco como una evacuación por noche no era solo molesto, sino que afectaba negativamente la calidad de vida y sueño relacionado con la salud. Para los encuestados con nocturia  $\geq 2$  veces por noche, el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud era similar a la diabetes de tipo 2 y mayor que la de hipertensión (31).

El efecto más pernicioso de la nocturia no es la evacuación excesiva por sí, sino su impacto en la calidad del sueño y la posterior función diurna como consecuencia de la interrupción del sueño. Hay una relación bien establecida entre nocturia y calidad del sueño. Un estudio holandés de comunidad de 1485 personas de 50 años y mayores describió que el 25,3 % describió mantenimiento de sueño interrumpido, para el que la nocturia era la causa más frecuente (67,5 %) (32).

Asplund y Aberg investigaron la relación entre sueño y nocturia en una muestra de 3000 mujeres y encontraron que el sueño se deterioraba en asociación con micción nocturna aumentada. Las mujeres con 3 o más evacuaciones por noche describieron cuatro veces más frecuentemente que les faltaba sueño y padecían somnolencia diurna (33).

El sueño insuficiente y la fatiga diurna se han relacionado con depresión, alteración del estado de ánimo y calidad de vida disminuida (34-36). Un estudio sueco de comunidad de 203 individuos trabajadores con nocturia y 80 controles seleccionados al azar mostró que el grupo con nocturia tenía niveles significativamente menores de vitalidad y utilidad y mayor alteración de trabajo y actividad como consecuencia de la falta de sueño (37).

La nocturia también se asocia con una incidencia aumentada de caídas durante las horas nocturnas (38). Las caídas son un problema de salud principal entre las personas mayores y son la causa principal de muerte por lesiones en este grupo de edad (39). En un estudio que evalúa el riesgo de caídas en pacientes ambulatorios de 65 años de edad y mayores con nocturia, el cociente de posibilidades para caerse aumentó de 1,46 para sujetos con un suceso de nocturia a 2,15 para sujetos que describen más de tres sucesos de nocturia por noche (40).

La vasopresina es el determinante fisiológico principal de la excreción de agua libre. Aumenta la permeabilidad al agua de la membrana luminal de los conductos de recogida corticales y medulares renales fomentando de esta manera la reabsorción de agua libre y reduciendo la producción de orina. Como la nocturia es la consecuencia clínica del exceso de la producción de orina nocturna relativa a la capacidad de la vejiga, la reducción del volumen de orina nocturna lógicamente debe producir menos episodios de micción nocturna.

La desmopresina es un análogo sintético de la hormona natural 8-arginina vasopresina, con modificaciones que incluyen la desaminación de 1-cisteína y la sustitución de L-arginina en la posición 8 por D-arginina. La desmopresina muestra un efecto antidiurético alto y específico como se divulga en la patente en EE UU No. 3.497.491. La molécula resultante tiene una relación antidiurética respecto a vasopresina 3000 veces mayor que la vasopresina y una duración de acción más larga (41).

Debido a la naturaleza molesta y síntomas variados asociados con nocturia, se garantizó la investigación adicional de desmopresina. Esas investigaciones examinaron la eficacia y seguridad de desmopresina en poblaciones amplias. El resultado fue efectos de desmopresina por sexo, edad y dosis sorprendentes.

El documento US2005232997 desvela una formulación de desmopresina.

HILTON P ET AL, BRITISH JOURNAL OF UROLOGY, BLACKWELL PUBLISHING LTD., GB, (19820601), vol. 54, n.º 3, ISSN 0007-1331, páginas 252-255, trata el efecto de la desmopresina sobre la frecuencia urinaria nocturna.

LARIJANI BAGHER ET AL, DARU, TEHRAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES (TUMS) PUBLICATIONS, IR, (20050101), vol. 13, n.º 4, ISSN 1560-8115, páginas 155-159, XP002772868 [Y] 1-11 habla de la desmopresina para tratar la diabetes insípida central.

## Sumario

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición que comprende desmopresina para su uso en el tratamiento de nocturia o poliuria nocturna para aumentar el período inicial de sueño sin interrumpir en una paciente femenina que lo necesite, comprendiendo la composición una dosis orodispersable de 25 microgramos de desmopresina, en donde la dosis se mide como la base libre de desmopresina y que se administra a la paciente antes de la hora de acostarse.

De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición que comprende desmopresina para su uso en el tratamiento de nocturia o poliuria nocturna para aumentar el período inicial de sueño sin interrumpir en un paciente masculino, comprendiendo la composición una dosis orodispersable de 50 microgramos de desmopresina, en donde la dosis se mide como la base libre de desmopresina, y que se administra al paciente antes de la hora de acostarse.

La dosis puede tomarse una vez al día.

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

La dosis orodispersable de desmopresina puede ser un comprimido de disolución rápida que comprende acetato de

desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.

El periodo de tratamiento puede ser 28 días.

- 5 La composición puede ser para su uso en donde el aumento en un periodo inicial de sueño sin interrumpir en una paciente femenina es de 37 a 114 minutos, preferentemente de 76 a 114 minutos.

#### **Breve descripción de las figuras**

- 10 La figura 1 ilustra gráficamente el cambio semanal desde el valor inicial en número medio de evacuaciones nocturnas junto con los valores p correspondientes.

La figura 2 ilustra gráficamente el cambio medio observado y predicho en evacuaciones nocturnas por sexo y dosis.

- 15 La figura 3 ilustra gráficamente la disminución en el 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 orina nocturna por sexo y dosis.

#### **20 Descripción**

Se describen aspectos particulares de la divulgación en mayor detalle a continuación. Los términos y definiciones como se usan en la presente solicitud y como se clarifican en el presente documento se pretende que representen el significado en la presente divulgación.

25

#### Términos y definiciones

Las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencia al plural a menos que el contexto dicte otra cosa.

- 30 Los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan que es casi lo mismo que un número o valor referenciado. Como se usan en el presente documento, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” se deben entender que generalmente abarcan  $\pm 10\%$  de una cantidad, frecuencia o valor especificados. Con respecto a valores específicos, se debe entender que los valores específicos descritos en el presente documento para poblaciones de sujetos (por ejemplo, el sujeto del ensayo clínico descrito) representan valores mediana, a menos que se indique de otra manera como, por ejemplo, valores medios. De acuerdo con esto, aspectos de la presente divulgación que requieren un valor particular en un sujeto están sustancialmente apoyados en el presente documento por datos de población en los que el valor relevante se valora que es una delimitación significativa de la población de sujetos.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término “primer periodo de sueño” se refiere al tiempo transcurrido desde la hora de acostarse hasta la primera evacuación o levantarse por la mañana.

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

45

El término “enuresis nocturna” como se usa en el presente documento se refiere a una afección en la que una persona que tiene control de la vejiga mientras está despierta orina mientras duerme.

- 50 Como se usa en el presente documento, el término “poliuria nocturna” se refiere a una secreción nocturna de orina aumentada. Por ejemplo, que una proporción de volumen de orina nocturna sobre el volumen de orina en 24 horas sea igual a o mayor del 33 %.

Como se usa en el presente documento, la frase “orina nocturna” se refiere al volumen de orina total desde 5 minutos antes de la hora de acostarse hasta despertarse por la mañana, incluyendo la primera evacuación a los 30 minutos de levantarse.

55

La frase “evacuación nocturna” como se usa en el presente documento se refiere a una evacuación que se produce desde 5 minutos antes de la hora de acostarse hasta despertarse por la mañana con la intención levantarse.

- 60 El término “nocturia” se refiere a la queja que un individuo se tiene que despertar por la noche una o más veces para evacuar.

La frase “vejiga hiperactiva” como se usa en el presente documento se refiere a la urgencia, con o sin incontinencia imperiosa, habitualmente acompañada por frecuencia y nocturia.

65

El término “polidipsia” como se usa en el presente documento se refiere a un consumo excesivo de líquidos.

La frase “osmolalidad de orina” como se usa en el presente documento se refiere a la concentración de electrolitos en orina.

- 5 El término “uroflujometría” como se usa en el presente documento, se refiere a una medida de la tasa de la orina expulsada de la vejiga durante el vaciado de la vejiga. La velocidad de flujo se mide como ml/s evacuado.

Los términos “administrar”, “administración” o “que administra” como se usan en el presente documento se refieren a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o recetar por un médico o su agente autorizado o bajo su dirección desmopresina, y (2) introducir, tomar o consumir por el paciente o persona misma, desmopresina.

10

### **Lista de abreviaturas**

Abreviaturas	Significado de las abreviaturas en el documento.
15 AE	Reacción adversa
ITT	Intención de tratar
LOCF	Última observación llevada a cabo
DEM	Dosis eficaz mínima
20 OC	Casos observados
PP	Por protocolo
DE	Desviación estándar
SAE	Reacción adversa grave
NQoL	Cuestionario de calidad de vida de nocturia
25 PSQI	Índice de calidad del sueño de Pittsburgh
SF	Forma corta
µg	Microgramo
WebEZ	Sistema de aleatorización de pacientes centralizada basada en la web.

### **30 Formulación en estado fundido**

Los comprimidos en estado fundido de desmopresina 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 la necesidad de agua. Se describe una forma posológica farmacéutica bucodispersable de desmopresina con buena biodisponibilidad en la solicitud de patente en EE UU N.º 10/513.437 (Pub. en EE UU N.º 2005/0232997 A1), cuyo contenido se incorpora en el presente documento en su totalidad. La forma posológica disuelta preferiblemente se proporciona como una sal acetato de desmopresina. La dosis de desmopresina se puede expresar como la base libre, incluso aunque la desmopresina se suministre realmente como la sal acetato. Excepto donde se indique de otra manera, las dosis utilizadas en los métodos presentes corresponden a la base libre de desmopresina incluso aunque la forma posológica sea un acetato de desmopresina. Por tanto, la dosis de 100 µg de desmopresina descrita en el presente documento es 100 µg de base libre de desmopresina, que corresponde a un valor de peso proporcionalmente mayor de acetato de desmopresina (aproximadamente 112,4 µg de acetato de desmopresina para la preparación disuelta que es el 89 % p/p de base libre de desmopresina y para la que el resto del 11 % p/p es acetato, agua e impurezas). Similarmente, las dosis de 45 50 µg, 25 µg y 10 µg todas representan los pesos de base libre de desmopresina, con los pesos correspondientes de acetato de desmopresina siendo proporcionalmente mayores. De acuerdo con esto, 0,1 mg de acetato de desmopresina es equivalente a aproximadamente 89 µg de base libre de desmopresina.

La biodisponibilidad relativa entre las formulaciones en comprimido y disuelta se investigó en un estudio abierto, aleatorizado con grupos cruzados en el que a 28 sujetos sanos se les administró 240 µg de disuelta y 0,4 mg de comprimido (dado como 2 x comprimidos de 0,2 mg) separados por siete días. AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> y t<sub>1/2</sub> fueron similares, lo que indica que el comprimido de 0,1 mg produce exposición similar a la de una forma disuelta de 60 µg (equivalente a 67 µg de acetato de desmopresina).

### **55 EJEMPLO: Estudio clínico**

#### **Objetivos**

Los objetivos principales de la parte I de este estudio (eficacia a 28 días) eran: (1) demostrar la superioridad de una o más dosis de la formulación disuelta de desmopresina respecto a placebo en reducir el número medio de evacuaciones nocturnas en una población amplia de pacientes adultos con nocturia después de 28 días de tratamiento; (2) demostrar la superioridad de una o más dosis de la formulación disuelta de desmopresina respecto a placebo en la proporción de sujetos con una reducción >33 % desde el nivel inicial en el número medio de evacuaciones nocturnas después de 28 días de tratamiento; y (3) seguridad del tratamiento.

65

Los objetivos principales de la parte II de este estudio (estudio de extensión) eran: (1) demostrar la durabilidad del

efecto alcanzado en la parte I de una o más dosis de desmopresina disuelta; y (2) seguridad del tratamiento.

El objetivo secundario de las partes tanto I como II era: comparar el efecto de varias dosis de desmopresina disuelta respecto a placebo en la interrupción del sueño y calidad de vida.

5

### **Diseño de estudio global**

Este era un estudio de 2 partes (partes I y II), aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicentro para investigar la eficacia y seguridad de 4 dosis de una formulación de disolución rápida ("disuelta") de desmopresina para el tratamiento de nocturia en adultos. Todos los tratamientos se administraron por vía oral una vez por noche aproximadamente 1 hora antes de la hora de acostarse; se instruyó a los sujetos que limitaran su ingesta de líquidos antes de la autoadministración del fármaco. En la parte I, los sujetos se asignaron aleatoriamente a 1 de 5 grupos de tratamiento: placebo o desmopresina disuelta 10 µg, 25 µg, 50 µg o 100 µg. La aleatorización se iba a estratificar por edad (<65, ≥65 años) y por la ausencia/presencia de poliuria nocturna, definida como una proporción de volumen de orina nocturna/volumen de orina en 24 horas ≥33 %. Para alcanzar el número deseado de sujetos en cada estrato, la inscripción de sujetos en un estrato particular (edad y/o presencia/ausencia de poliuria nocturna) se podría parar. Si esto era necesario, todos los sitios de investigación tenían que ser informados por escrito al menos con 1 semana de adelanto para dejar de cribar en una población de sujetos.

10

Se planeó inscribir un total de 750 sujetos, con aproximadamente 150 sujetos por grupo de tratamiento. La parte I del estudio se realizó en 7 visitas. El cribado (visita 1) se produjo a los 21 días de 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 28 días.

20

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

25

Los sujetos empezaron la parte II en la visita final para 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 que la base de datos se cerró para la parte I y los grupos de tratamiento se desenmascararon. La duración total del tratamiento para cada sujeto dependió de cuando ese sujeto se aleatorizó 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, a los sujetos se les dio la opción de participar en un estudio abierto con duración de tratamiento esperada (extensión con doble enmascaramiento más estudio abierto) de al menos 12 meses. Puesto que la parte II era un estudio de extensión, la descripción restante y los datos presentados en el presente documento para el estudio clínico se concentra solo en la parte I.

30

### **Selección de dosis en el estudio**

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

35

La relación de dosis entre las formulaciones de comprimido y disuelta se investigó en un estudio abierto, aleatorizado con cruce de grupos en el que a 28 sujetos sanos se les administró 240 µg de disuelta y 400 µg de comprimido (dado como 2 x comprimidos de 200 µg) separados por siete días. AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> y t<sub>1/2</sub> fueron similares, lo que indica que 100 µg de comprimido produce exposición similar a la de 60 µg de disuelta.

40

El presente estudio investigó niveles de dosis sustancialmente menores que los usados en el estudio del comprimido. Mientras que no hay datos con la formulación disuelta en la población diana para guiar la selección de dosis para dosis por debajo de 100 µg de comprimido/60 µg de disuelta, se han realizado estudios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) en sujetos sanos con exceso de agua y niños de 6 a 12 años con enuresis nocturna. Basados en los datos de estos 2 estudios, se ha desarrollado un modelo de simulación de PK y PD. Si se define la actividad antidiurética en términos de duración de la osmolalidad de orina mayor de 200 mOsm/kg, el modelo indica que una dosis de 10 µg disuelta puede ser potencialmente subterapéutica y dosis de 25 µg a 100 µg deben proporcionar de 2,75 a 8,5 horas de actividad antidiurética.

45

### **Selección de la población de estudio: criterios de inclusión**

Los sujetos que cumplían los siguientes criterios de inclusión eran elegibles para el estudio: proporcionar consentimiento informado por escrito antes de la realización de cualquier actividad relacionada con el estudio,

50

definido como cualquier procedimiento que no se realizaría durante el tratamiento normal del sujeto; y ser un sujeto hombre o mujer, de 18 años de edad o mayor, con una media de  $\geq 2$  evacuaciones nocturnas por noche determinado a través de un gráfico frecuencia-volumen de 3 días durante el periodo de cribado.

5 **Criterios de exclusión**

La presencia de cualquiera de los siguientes excluía a un sujeto de inscripción en el estudio:

10 **Afecciones del aparato genitourinario**

**Hombres:**

15 Sospecha clínica de obstrucción de la salida de la vejiga y/o flujo de orina  $< 5$  ml/s. Si los antecedentes médicos y/o exploración física sugerían obstrucción de la salida de la vejiga, se tuvo que realizar uroflujometría para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento quirúrgico incluyendo tratamientos ablativos transuretrales, para obstrucción de la salida de la vejiga/hiperplasia protática benigna (HPB) realizados en los últimos 6 meses.

20 **Mujeres:**

Embarazo; las mujeres en edad reproductiva debían documentar que usaban un método anticonceptivo fiable.

25 Uso de pesario para prolapso pélvico.

Presencia de masa pélvica inexplicada.

**Hombres y mujeres:**

30 Sospecha clínica de retención urinaria y/o volumen residual tras la evacuación  $> 150$  ml; si los antecedentes médicos y/o exploración física sugerían retención urinaria, se debía realizar ecografía de vejiga o cateterización para confirmar el diagnóstico.

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

Evidencia clínica de patología de aparato genitourinario actual que pudiera interferir con la micción.

Antecedentes de actividad del detrusor neurogénico (previamente conocida como hiperreflexia del detrusor).

40 **Afecciones médicas sistémicas**

Sospecha o evidencia de insuficiencia cardiaca

45 Hipertensión incontrolada.

Diabetes mellitus incontrolada.

50 Insuficiencia renal; la creatinina en suero tenía que estar en los límites normales y la tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) tenía que ser  $\geq 60$  ml/min.

Enfermedad hepática y/o biliar; aspartato transaminasa (AST) y/o alanina transaminasa (ALT) no tenían que ser  $> 2 \times$  el límite superior de normal (ULN) y la bilirrubina total no debía ser  $> 1,5$  mg/dl.

55 Hiponatremia; el nivel de sodio en suero debía estar en los límites normales definido por el patrocinador y el laboratorio central.

Diabetes insípida (secreción de orina  $> 40$  ml/kg durante 24 horas).

Síndrome de secreción de hormona antidiurética inapropiada (SIADH).

60 Polidipsia psicogénica o habitual.

Apnea del sueño obstructiva que requiere terapia.

Otros

Abuso de alcohol o drogadicción conocidos.

Trabajo o estilo de vida que potencialmente interfiere con el sueño nocturno regular (por ejemplo, trabajadores en turnos).

5 Tratamiento previo con desmopresina para nocturia

10 Cualquier otra afección médica, anomalía de laboratorio, afección psiquiátrica, incapacidad mental, o barrera lingüística que, en el juicio del investigador, hiciera al sujeto inadecuado para un ensayo clínico o participación del sujeto alterada en el estudio.

15 Uso de diuréticos del asa (furosemida, torsemida, ácido etacrínico). Se permitieron otras clases de diuréticos (tiacidas, triamtereno, clortalidona, amilorida, indapamida), bien como monoterapia o terapia de combinación. A los sujetos que usaban un diurético se les debía alentar que lo tomaran por la mañana, si era medicamente posible.

Uso de cualquier otro fármaco de investigación a los 30 días del cribado.

**Criterios de abandono**

20 Cualquier sujeto con un valor de sodio en suero de 125 mmol/l o menor en cualquier punto durante el estudio se tenía que retirar inmediatamente y evaluar adicionalmente y tratar de acuerdo con fuera necesario.

25 Los sujetos tenían el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón sin proporcionar justificación. Sin embargo, el investigador debía tomar los pasos adecuados para asegurar que la retirada se lograba de una manera segura. Un sujeto también podría ser suspendido a la discreción del investigador o patrocinador debido a razones de seguridad o si se juzgaba que no cumplía con los procedimientos del estudio a un nivel que podría afectar los resultados del estudio. El investigador y el patrocinador debían estar de acuerdo sobre la suspensión del sujeto antes de la retirada, y se debía evitar la retirada innecesaria de sujetos.

30 Para los sujetos suspendidos del estudio se tenía que programar una evaluación del final del estudio (EoS) tan pronto como fuera posible después de haberse tomado la decisión de retirar al sujeto. Para cualquier abandono, el investigador debía obtener todos los datos requeridos y documentar la fecha de la retirada prematura y la razón principal en el formulario de registro clínico electrónico (eFRC). Si la razón para la retirada era una reacción adversa (AE), la reacción específica o anomalía de laboratorio se debía registrar en el eFRC. El investigador tenía que hacer un esfuerzo minucioso para documentar el desenlace. Los sujetos suspendidos no se sustituyeron.

**Tratamientos administrados**

40 El fármaco de estudio se administró como un comprimido disgregante por vía oral de desmopresina (desmopresina disuelta) o placebo.

45 Los sujetos se asignaron aleatoriamente a 1 de 5 grupos de tratamiento de dosis fija en la parte I: placebo o desmopresina disuelta 10 µg, 25 µg, 50 µg o 100 µg. Todos los tratamientos se administraron por vía oral una vez por noche aproximadamente 1 hora antes de la hora de acostarse. Se instruyó a los sujetos que colocaran el comprimido debajo de la lengua, sin agua. A los sujetos se les proporcionó suficiente fármaco de estudio para la duración de la parte I.

**Criterios de valoración del estudio**

50 Los criterios de valoración principales para la evaluación de la eficacia fueron: (1) cambio en el número medio de evacuaciones nocturnas desde la evaluación inicial a la visita final (día 28); y (2) proporción de sujetos con reducción >33 % en el número medio de evacuaciones nocturnas desde el valor inicial a la visita final (día 28). No se proporciona una descripción adicional ni datos correspondientes dirigidos al segundo criterio de valoración principal (es decir, la parte de sujetos con reducción >33 % en el número medio de evacuaciones nocturnas) en el presente documento.

60 Los criterios de valoración de eficacia secundarios fueron: (1) durabilidad del efecto alcanzado en la parte I; (2) cambio en el periodo inicial de sueño ininterrumpido, definido como el tiempo transcurrido en minutos desde irse a la cama con la intención de dormir hasta el momento de despertarse para la primera evacuación nocturna; y (3) cambio en la duración de tiempo total de sueño. Se recogieron criterios de valoración secundarios adicionales, por ejemplo, cambio en calidad de vida específica de nocturia evaluada por puntuaciones en el Cuestionario Modular de Consulta Internacional sobre Incontinencia - Nocturia y el Cuestionario de Calidad de Vida con Nocturia, cambio en la calidad del sueño evaluado por la puntuación global del Índice de la Calidad del Sueño de Pittsburg, y cambio en la calidad de vida global evaluado por el formulario abreviado 12v2. En el presente documento no se proporciona una descripción de los criterios de valoración de eficacia secundarios adicionales y sus datos acompañantes.

Los cambios en el volumen de orina desde el valor inicial al final del día 28 también se evaluaron y se incluyen en el presente documento.

**Diagrama de flujo**

5 Se presenta un diagrama de flujo del estudio, que muestra las evaluaciones y procedimientos del estudio realizadas en cada visita de estudio, en la tabla 1 para la parte I.

Tabla 1 - Diagrama de flujo del estudio para la parte I

Visita	(cribado) 1	(aleatorización) 2	3	4	5	6	7 (EoS) <sup>a</sup>
Semana	≤21 días de la visita 2	1	4	8	15±3	22±3	28±3
Procedimiento							
Consentimiento informado	X <sup>b</sup>						
Criterios de inclusión/exclusión	X						
Entrada en WebEZ para número ID del sujeto	X						
Antecedentes demográficos/médicos	X						
Peso corporal	X						X
Altura	X						
Exploración física	X						X
Signos vitales (PS, pulso)	X	X	X	X	X	X	X
Medicaciones concomitantes	X	X	X	X	X	X	X
Laboratorio: química (incluyendo sodio en suero), hematología, análisis de orina	X						X
Osmolalidad de orina <sup>c</sup> (exploratoria)	X						
Prueba de embarazo en orina	X						X
Uroflujometría (solo hombres) <sup>d</sup>	X						
Evaluación de volumen residual tras la evacuación <sup>d</sup>	X						
Dispensar diario de sueño/micción (3 días) <sup>e</sup>	X					X	
Actigrafía <sup>f</sup>	X					X	
Reacciones adversas		X	X	X	X	X	X
Revisión de diario de micción y/o sueño		X		X	X	X	X
Cuestionarios de nocturia: ICIQ-N, PSQI, NQoL, SF-12v2		X					X
Aleatorización a través de WebEZ		X					
Dispensar diario de micción (3 días) <sup>e</sup>			X	X	X		
Sodio en suero			X	X	X	X	
Responsabilidad del fármaco de estudio			X	X	X	X	X
Dispensar fármaco de estudio para la parte II (número de kit asignado a través de WebEZ)							X

10 EoS = Final del estudio; WebEZ = sistema de aleatorización de pacientes centralizado basado en web; PS = presión sanguínea; ICICQ-N = Cuestionario Modular de Consulta Internacional sobre Incontinencia-Nocturia; PSQI = Índice de la Calidad del Sueño de Pittsburg; NQoL = Calidad de vida con Nocturia; SF-12v12 = Formulario abreviado-12, versión 2

15 Los sujetos suspendidos tenían que completar la visita de final del estudio tan pronto como fuera posible después del abandono del estudio.

El consentimiento informado por escrito se tenía que obtener antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

Recogida de la primera evacuación de orina nocturna antes de la visita de aleatorización.

20 La uroflujometría se recogió en hombres solo si había sospecha de obstrucción; el volumen orina de residual posterior se midió usando ultrasonido solo si había sospecha clínica de retención urinaria.

Se completaron diarios de micción para 3 ciclos consecutivos de 24 horas; los diarios para las semanas 1, 2, y 3 solo requerían la “hora de despertarse” de la evacuación nocturna.

Se usó actigrafía en un subconjunto de sujetos (en 6 sitios de estudio).

**Destino de los sujetos**

Se cribaron un total de 1412 pacientes para la parte I del estudio; 613 sujetos no pasaron el cribado y 799 sujetos se aleatorizaron para el tratamiento. Las razones registradas más comunes para no pasar el cribado fueron insuficiencia renal (15 %) y no tener de media  $\geq 2$  evacuaciones nocturnas durante el periodo de cribado de 3 días (10 %). Un total de 710 sujetos (89 %) completó la parte I del estudio y 89 (11 %) sujetos abandonaron prematuramente. A través de grupos de tratamiento, del 6 % al 16 % de los pacientes abandonaron prematuramente. Las razones más comunes para el abandono global fueron la retirada de consentimiento (4 %), reacción adversa (2 %) y pérdida para el seguimiento (2 %).

**Conjuntos de datos analizados**

De los 799 sujetos aleatorizados en la parte I, 757 sujetos que recibieron al menos 1 dosis del fármaco de estudio y tenían datos de seguimiento se incluyeron en el conjunto de datos de análisis de intención de tratar (ITT). En conjunto, el 10 % de los sujetos ITT tenían una violación principal del protocolo y se excluyeron del conjunto de datos de análisis por protocolo (PP). De los 682 sujetos PP, el 10 % no tenían datos de visita de cribado ni final sobre el número de evacuaciones nocturnas y se excluyeron del conjunto de datos de análisis de casos observados (OC). Todos los 799 sujetos aleatorizados recibieron al menos 1 dosis de fármaco de estudio (desmopresina o placebo) y tuvieron al menos 1 evaluación de seguridad y, por tanto, se incluyeron en el conjunto de datos de seguridad.

**CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO****Número de evacuaciones nocturnas**

El número medio de evacuaciones nocturnas disminuyó desde el valor inicial al día 28 en todos los grupos de tratamiento, con mayores disminuciones observadas con dosis crecientes de desmopresina. La reducción en el número medio de evacuaciones nocturnas, comparado con el placebo, era estadísticamente significativa para los grupos de 100  $\mu\text{g}$  ( $p < 0,0001$ ) y 50  $\mu\text{g}$  ( $p = 0,0207$ ).

La tendencia de mayores disminuciones en el número medio de evacuaciones nocturnas con dosis crecientes de desmopresina era evidente en sujetos estratificados por edad ( $< 65$  años,  $\geq 65$  años) y en sujetos con poliuria nocturna. Demasiado pocos sujetos (de 13 a 18 sujetos por grupo de tratamiento) no tuvieron poliuria nocturna para hacer comparaciones significativas. La reducción en el número medio de evacuaciones nocturnas, comparado con el placebo, era estadísticamente significativa para el grupo de 100  $\mu\text{g}$  para los 4 factores de estratificación y para el grupo de 50  $\mu\text{g}$  para sujetos con poliuria nocturna.

Se presenta un resumen de los cambios desde el valor inicial a la visita final en el número de evacuaciones nocturnas para todos los grupos (población ITT) en la tabla 2.

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

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	mediana	máx.
Placebo	156	-0,86	1,05	0,08	-4,00	-0,83	1,67
10 $\mu\text{g}$	155	-0,83	1,07	0,09	-4,33	-0,67	2,33
25 $\mu\text{g}$	152	-1,00	1,13	0,09	-3,67	-1,00	2,33
50 $\mu\text{g}$	148	-1,18	1,19	0,10	-5,00	-1,00	2,00
100 $\mu\text{g}$	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Los descensos medios en el número de evacuaciones nocturnas se observaron el día 8, con una tendencia para mayores descensos con dosis crecientes de desmopresina; estos descubrimientos siguieron el día 15 y el día 22. Notablemente, comparado con el placebo, se observaron diferencias estadísticamente significativas para las dosis de 25  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}$  y 100  $\mu\text{g}$  el día 8 y el día 15 de tratamiento, con diferencias significativas para las 2 dosis mayores también el día 22 y el día 28. El cambio semanal desde el valor inicial en el número medio de evacuaciones nocturnas, junto con los valores p para cada dosis disuelta de desmopresina comparado con el placebo, se muestra en la figura 1.

Entre las mujeres, la reducción en el número medio de evacuaciones nocturnas, comparado con el placebo, era estadísticamente significativa para los grupos de 100  $\mu\text{g}$  ( $p < 0,001$ ), 50  $\mu\text{g}$  ( $p = 0,0091$ ) y 25  $\mu\text{g}$  ( $p = 0,0200$ ). Por tanto, entre las mujeres, se demostró eficacia para el criterio de valoración principal de evacuaciones nocturnas para todas las dosis de desmopresina excepto la menor.

Se presenta un resumen de los cambios desde el valor inicial a la visita final en el número de evacuaciones

nocturnas para todas las mujeres, mujeres de más de 50 años de edad y mujeres de más de 65 años de edad (población ITT) en las tablas 3, 4 y 5.

5 Tabla 3 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) de evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todas las mujeres

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

10 Aunque no estadísticamente significativo para el grupo de 10 µg, pero estadísticamente significativo para el grupo de 25 µg, hubo una disminución observada en la mediana del número de evacuaciones nocturnas identificado en la tabla 3 para todas las mujeres. Por ejemplo, los grupos de 10 µg y 25 µg mostraron al menos 1,0 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche con el tratamiento con desmopresina comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo 0,67 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche comparado con el valor inicial.

15 Tabla 4 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) de evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para mujeres de más de 50 años de edad

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

20 Aunque no estadísticamente significativo para el grupo de 10 µg, pero estadísticamente significativo para el grupo de 25 µg, hubo una disminución observada en la mediana del número de evacuaciones nocturnas identificado en la tabla 4 para mujeres de más de 50 años de edad. Por ejemplo, los grupos de 10 µg y 25 µg mostraron al menos 1,0 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche con el tratamiento con desmopresina comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo 0,67 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche comparado con el valor inicial.

25 Tabla 5 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) de evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para mujeres de más de 65 años de edad

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

30 Similarmente a los otros grupos de mujeres, hubo una disminución observada en la mediana del número de evacuaciones nocturnas identificadas 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 mostró al menos 1,67 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche con el tratamiento con desmopresina comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo 0,33 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche comparado en el valor inicial.

35 Entre los hombres, se observaron diferencias estadísticamente significativas del placebo para el grupo de 100 µg en la reducción del número medio de evacuaciones nocturnas (p=0,0049).

40 Se presenta un resumen de los cambios desde el valor inicial a la visita final en el número de evacuaciones nocturnas para todos los hombres y todos los hombres con supervisión (población ITT) en las tablas 6 y 7.

Tabla 6 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) de evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los hombres

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

5 Tabla 7 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) de evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los hombres con supervisión

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

10 Las diferencias entre hombres y mujeres en el cambio en el número de evacuaciones nocturnas se ilustran en la figura 2. En la figura, el cambio medio observado (línea continua) y predicho (línea discontinua) en el número de evacuaciones por sexo y dosis demuestra que los grupos de 10 µg y 25 µg para mujeres muestran una mayor disminución en las evacuaciones nocturnas comparado con los grupos de 10 µg y 25 µg para hombres. La comparación uno al lado de otro en la figura 2 subraya las diferencias por sexo y dosis sin el requisito de la significación estadística.

15 Basado en estas diferencias por sexo, la dosis eficaz mínima (DEM) para mujeres es 25 µg y la DEM para hombres es 100 µg.

## 20 **CRITERIOS DE VALORACIÓN DE EFICACIA SECUNDARIOS**

Las variables de eficacia secundarias eran cambios desde el valor inicial en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido, duración del tiempo de sueño total, y cambios en el volumen de orina nocturna. Como se indica, los datos de variables de eficacia secundarias adicionales recogidos (es decir, puntuaciones globales (totales) de NQoL, PSQI y SF-12v2 y puntuaciones del ICIQ-N) no se presentan en el presente documento.

### 25 **Duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido**

30 El efecto más pernicioso de la nocturia no es la evacuación excesiva por sí, sino su impacto en la calidad del sueño y la posterior función diurna como consecuencia de la interrupción del sueño. La duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido aumentó desde el valor inicial al día 28 en todos los grupos de tratamiento, con mayores aumentos observados con dosis crecientes de desmopresina. Los aumentos medios en la duración del sueño inicial fueron 83, 85 y 107 minutos en los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg, respectivamente. Los sujetos tratados con 25 µg y 50 µg de desmopresina tuvieron una mediana de aumento en su periodo inicial de sueño de aproximadamente 1 hora mientras que los sujetos tratados con la dosis de 100 µg tuvieron una mediana de aumento en la duración del sueño inicial de aproximadamente 1½ horas. Los intervalos de confianza del 95 % para la diferencia media de placebo en cambio desde el valor inicial no incluyeron cero para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg, lo que indica diferencias de grupo de tratamiento estadísticamente significativas.

40 Se presenta un resumen de los cambios desde el valor inicial a la visita final en el periodo inicial de sueño ininterrumpido para todos los grupos (población ITT) en la tabla 8.

Tabla 8 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los grupos

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Aunque no estadísticamente significativo, un aumento en el periodo inicial de sueño es evidente para el grupo de 10 µg comparado con el placebo basado en los valores mediana identificados en la tabla 8 para todos los grupos. Por ejemplo, el grupo de 10 µg mostró una mediana de aumento de 51 minutos comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo una mediana de aumento de 42 minutos comparado con el valor inicial. Considerando un intervalo del 5 % desde el aumento mediana para el grupo de 10 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño ininterrumpido varían de 48 minutos a 54 minutos comparado con el valor inicial antes del tratamiento.

Se presenta un resumen de cambios desde el valor inicial a la visita final en el periodo inicial de sueño ininterrumpido para todas las mujeres, mujeres de más de 50 años de edad y mujeres de más de 65 años de edad (población ITT) en las tablas 9, 10 y 11.

Tabla 9 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todas las mujeres

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Aunque no estadísticamente significativo, un aumento en el periodo inicial de sueño ininterrumpido es evidente para los grupos de 10 µg y 25 µg comparados con el placebo basado en valores mediana identificados en la tabla 9 para todas las pacientes mujeres. Por ejemplo, el grupo de 10 µg mostró una mediana de aumento de 46 minutos y el grupo de 25 µg mostró una mediana de aumento de 95 minutos comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo una mediana de aumento de 12 minutos comparado al valor inicial. Considerando un intervalo del 20 % desde la mediana de aumento para los grupos de 10 µg y 25 µg, los aumentos en un periodo inicial de sueño ininterrumpido varían de 37 minutos a 114 minutos, tal como de 37 minutos a 55 minutos para el grupo de 10 µg y de 76 minutos a 114 minutos para el grupo de 25 µg comparado con el valor inicial para todas las mujeres.

Tabla 10 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para las mujeres de más de 50 años de edad

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Aunque no estadísticamente significativo, un aumento en el periodo inicial de sueño ininterrumpido es evidente para los grupos de 10 µg y 25 µg comparados con el placebo en valores mediana identificados en la tabla 10 para las pacientes mujeres de más de 50 años de edad. Por ejemplo, el grupo de 10 µg mostró una mediana de aumento de 27 minutos y el grupo de 25 µg mostró una mediana de aumento de 96 minutos comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo una mediana de aumento de 11 minutos comparado al valor inicial. Considerando un intervalo del 20 % desde la mediana de aumento para los grupos de 10 µg y 25 µg, los aumentos en un periodo inicial de sueño ininterrumpido varían de 22 minutos a 115 minutos, tal como de 22 minutos a 32 minutos para el grupo de 10 µg y de 77 minutos a 115 minutos para el grupo de 25 µg comparado con el valor inicial para las mujeres de más de 50 años de edad.

Tabla 11 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para las mujeres de más de 65 años de edad

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Aunque no estadísticamente significativo, un aumento en el periodo inicial de sueño ininterrumpido es evidente para el grupo de 25 µg comparado con el placebo basado en valores mediana identificados en la tabla 11 para las pacientes mujeres de más de 65 años de edad. Por ejemplo, el grupo de 25 µg mostró una mediana de aumento de 113 minutos comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo una mediana de aumento de 52 minutos comparado al valor inicial. Considerando un intervalo del 20 % desde el aumento de la mediana de aumento para el grupo de 25 µg, los aumentos en un periodo inicial de sueño ininterrumpido varían de 90 minutos a 136 minutos, tal como de 102 a 124 minutos para el grupo de 25 µg comparado con el valor inicial para las mujeres de más de 65 años de edad.

10 Se presenta un resumen de cambios desde el valor inicial a la visita final en el periodo de sueño ininterrumpido para todos los hombres y todos los hombres con supervisión (población ITT) en las tablas 12 y 13.

Tabla 12 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los hombres

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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

15 n - tamaño de población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Tabla 13 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los hombres con supervisión

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

20

### 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 patrón por dosis de desmopresina. Basándose en pruebas F de efectos, la duración del sueño global computada y la duración de sueño global descrita fueron factores predictores estadísticamente significativos de cambio desde el valor inicial al día 28 en el tiempo de sueño total (p<0,0001).

25

Se presenta un resumen del cambio desde el valor inicial al día 28 en el tiempo de sueño total por grupo de tratamiento en la tabla 14.

30

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

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

(continuación)

Tiempo de sueño total (min)	Placebo (N=156)	10 µg (N=155)	25 µg (N=152)	50 µg (N=148)	100 µg (N=146)
Cambio desde el valor inicial	(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)	19,0 (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 volumen de orina**

5 Estudios farmacodinámicos indican que la desmopresina tiene un efecto antidiurético muy pronunciado. El volumen de orina nocturna disminuyó en todos los grupos de tratamiento, con descensos mayores observados con dosis de desmopresina crecientes. Para cambio desde el valor inicial al día 28 en volumen de orina nocturna, basado en pruebas F de efectos, el tratamiento (p<0,0001), la edad (p=0,0067) y el volumen de orina nocturna inicial (p<0,0001) fueron factores predictores estadísticamente significativos para cambio desde el valor inicial. Los intervalos de confianza al 95 % para la diferencia media del placebo en cambio desde el valor inicial no incluyeron

10 cero para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg, lo que indica diferencias por grupo de tratamiento estadísticamente significativas.

15 Similarmente, el volumen de orina total, que incluía las evacuaciones tanto diurnas como nocturnas, disminuyó en todos los grupos de tratamiento, con mayores descensos observados con dosis de desmopresina crecientes. En el grupo de 50 µg, se produjo un ligero aumento en la media en la secreción de orina durante el día y, como resultado, la reducción de orina media nocturna fue mayor que la reducción de orina media total.

20 Como se muestra en la figura 3, la mayor parte de la disminución en el volumen de orina total fue una disminución en el volumen nocturno. Las disminuciones en el volumen de orina nocturna para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg fueron estadísticamente significativas.

25 Se presenta un resumen de cambios desde el valor inicial a la visita final en el volumen de orina nocturna para todos los grupos (población ITT) en la tabla 15.

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

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

30 Aunque no estadísticamente significativa, una disminución en el volumen de orina nocturna es evidente para el grupo de 10 µg comparado con placebo basado en la mediana de disminuciones identificadas en la tabla 15 para todos los grupos. Por ejemplo, el grupo de 10 µg mostró una disminución del valor mediana de 150 ml comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo una mediana de disminución de 94 ml comparado con el valor inicial. Considerando un intervalo del 20 % de la mediana de disminución para el grupo de 10 µg, las disminuciones en el volumen de orina nocturna incluyen al menos 120 ml y, por ejemplo, varían desde 120 ml hasta

35 180 ml, comprado con el valor inicial antes del tratamiento para todos los grupos.

40 Se presenta un resumen de cambios desde el valor inicial a la visita final de volumen de orina nocturna para todas las mujeres, mujeres de más de 50 años de edad y mujeres de más de 65 años de edad (población ITT) en las tablas 16, 17 y 18.

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

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Aunque no estadísticamente significativa, una disminución en el volumen de orina nocturna es evidente para los grupos de 10 µg y 25 µg comparado con placebo basado en la mediana de las disminuciones identificadas en la tabla 16 para todas las mujeres. Por ejemplo, el grupo de 10 µg mostró una mediana de disminución de 179 ml y el grupo de 25 µg mostró una mediana de disminución de 298 ml comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo una mediana de disminución de 56 ml comparado con el valor inicial. Considerando un intervalo del 20 % de la mediana de disminución para los grupos de 10 µg y 25 µg, las disminuciones en el volumen de orina nocturna incluyen al menos 143 ml y, por ejemplo, varían desde 143 ml hasta 358 ml, tal como de 143 ml a 215 ml para el grupo de 10 µg y desde 238 ml a 358 ml para el grupo de 25 µg, comprado con el valor inicial antes del tratamiento para todas las mujeres.

Tabla 17 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) de volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para mujeres de más de 50 años de edad

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	mediana	máx.
Placebo	44	-102	242	36	-817	-56	298
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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Aunque no estadísticamente significativa, una disminución en el volumen de orina nocturna es evidente para los grupos de 10 µg y 25 µg comparado con placebo basado 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 mostró una mediana de disminución de 150 ml y el grupo de 25 µg mostró una mediana de disminución de 383 ml comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró una mediana de disminución de 56 ml comparado con el valor inicial. Considerando un intervalo del 20 % de la mediana de disminución para los grupos de 10 µg y 25 µg, las disminuciones en el volumen de orina nocturna incluyen al menos 120 ml y, por ejemplo, varían desde 120 ml hasta 460 ml, tal como de 120 ml a 180 ml para el grupo de 10 µg y desde 306 ml a 460 ml para el grupo de 25 µg, comprado con el valor inicial antes del tratamiento para mujeres de más de 50 años de edad.

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

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Aunque no estadísticamente significativa, una disminución en el volumen de orina nocturna es evidente para el grupo de 25 µg comparado con placebo basado 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 mostró una mediana de disminución de 383 ml comparado con la mediana de disminución del placebo de 47 ml comparado con el valor inicial antes del tratamiento. Considerando un intervalo del 20 % de la mediana de disminución para el grupo de 25 µg, las disminuciones en el volumen de orina nocturna incluyen al menos 211 ml y, por ejemplo, varían desde 238 ml a 290 ml, comprado con el valor inicial antes del tratamiento para mujeres de más de 65 años de edad.

Se presenta un resumen de cambios desde el valor inicial a la visita final del volumen de orina nocturna para todos los hombres y todos los hombres con supervisión (población ITT) en las tablas 19 y 20.

Tabla 19 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) de volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los hombres

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

Tabla 20 - Cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) de volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis ITT en la parte I) para todos los hombres con supervisión

Dosis	n	media	dev est.	error est.	min	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 población; dev. est. - desviación estándar, error est. - error estándar; min - mínimo; máx. - máximo

- 5 De la tabla 20, una disminución en el volumen de orina nocturna es evidente para el grupo de 100 µg comparado con placebo basado en la mediana de las disminuciones desde el valor inicial. Por ejemplo, el grupo de 100 µg mostró una mediana de disminución de 264 ml comparado con el valor inicial antes del tratamiento. El placebo mostró solo una mediana de disminución de 111 ml comparado con el valor inicial. Considerando un intervalo del 20 % de la mediana de disminución para el grupo de 100 µg, las disminuciones en el volumen de orina nocturna incluyen al menos 211 ml y, por ejemplo, varían desde 211 ml a 317 ml, tal como de 238 ml a 290 ml, comprado con el valor inicial antes del tratamiento para hombres con supervisión.

15 Las diferencias entre hombres y mujeres en el cambio en volumen de orina nocturna se ilustran en la figura 4. En la figura 4, el cambio medio observado (línea continua) y predicho (línea discontinua) en el volumen de orina nocturna demuestra la mayor sensibilidad a dosis menores (es decir, grupos de 10 µg y 25 µg) en mujeres que en hombres. Esta comparación uno al lado de otro en la figura 4 subraya las diferencias por sexo y dosis sin el requisito de la significación estadística.

#### **Problemas estadísticos/analíticos - Manejo de abandonos o datos faltantes**

20 Los valores faltantes respecto al número de evacuaciones nocturnas el día 8, día 15, día 22 y día 28 en la parte I se imputaron usando la extrapolación de la última observación registrada (LOCF). Los valores faltantes respecto a la interrupción del sueño y volumen de orina (para volumen medio de orina de 24 horas y volumen medio de orina nocturna) no se imputaron.

#### **Dosis del fármaco, concentración del fármaco y relaciones a la respuesta**

25 Se incluyeron cuatro dosis de desmopresina (10 µg, 25 µg, 50 µg y 100 µg) en este estudio. Tanto el criterio de valoración principal del número de evacuaciones nocturnas generalmente demostró un aumento en eficacia con dosis crecientes de desmopresina. Un análisis adicional del criterio de valoración de eficacia principal se realizó por sexo y demostró diferencias por sexo 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 hombres, la dosis de desmopresina de 100 µg fue superior al placebo para el criterio de valoración principal. Basado en estas diferencias por sexo, la DEM para mujeres es 25 µg y para hombres es 100 µg.

#### **Conclusiones de eficacia**

35 Se compararon cuatro dosis de desmopresina (10 µg, 25 µg, 50 µg y 100 µg) con placebo en este estudio para el criterio de valoración principal en la parte I: cambio en el número medio de evacuaciones nocturnas desde el valor inicial a la visita final (día 28).

40 El número medio de evacuaciones nocturnas disminuyó desde el valor inicial al día 28 en todos los grupos de tratamiento, con mayores disminuciones observadas con dosis crecientes de desmopresina. La reducción en el número medio de evacuaciones nocturnas, comparado con placebo, era estadísticamente significativa para los grupos de 100 µg y 50 µg. La tendencia de mayores disminuciones en el número medio de evacuaciones nocturnas con dosis crecientes de desmopresina era evidente en sujetos estratificados por edad (<65 años, ≥65 años) y en sujetos con poliuria nocturna. Demasiado pocos sujetos no tenían poliuria nocturna para hacer comparaciones significativas. La reducción en el número medio de evacuaciones nocturnas, comparado 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 disminuciones en el número medio de evacuaciones nocturnas por semana de tratamiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas, comparado con 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 2 dosis mayores también el día 22 y el día 28.

55 Un análisis adicional del criterio de valoración de eficacia principal se realizó por sexo, y se observó una diferencia por sexo en la respuesta. Entre las mujeres, la reducción en el número medio de evacuaciones nocturnas era estadísticamente significativamente superior al placebo para los grupos de 100 µg, 50 µg y 25 µg. Entre los hombres, se observaron diferencias estadísticamente significativas del placebo para el criterio de valoración principal

para el grupo de 100 µg. Basado en estas diferencias por sexo, la DEM para mujeres es 25 µg y la DEM para hombres es 100 µg.

5 El volumen de orina nocturna, así como el volumen de orina total, disminuyó en todos los grupos de tratamiento, con mayores disminuciones observadas con dosis crecientes de desmopresina. Basado en intervalos de confianza del 95 % que no incluían cero, las disminuciones en el volumen de orina nocturna para los grupos de 25 µg, 50 µg y 100 µg eran estadísticamente significativas.

10 El criterio de valoración de eficacia secundario de cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido también demostró mayores aumentos con dosis crecientes de desmopresina. Los sujetos tratados con 25 µg y 50 µg tuvieron una mediana de aumento en su periodo inicial de sueño de aproximadamente 1 hora, mientras que los sujetos tratados con la dosis de 100 µg tuvieron una mediana de aumento en la duración inicial de sueño de aproximadamente 1½ horas; los intervalos de confianza del 95 % para la diferencia media de placebo indicaron diferencias estadísticamente significativas para los grupos de 25 µg, 50 µg  
15 y 100 µg.

En resumen, la eficacia de desmopresina 100 µg se demostró superior al placebo para el criterio de valoración principal global; para el criterio de valoración principal, entre hombres y entre mujeres; proporciones de sujetos con reducciones >50 % y >75 % en el número medio de evacuaciones nocturnas; cambio desde el valor inicial a la visita final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido; y reducciones en el volumen de orina nocturna. La eficacia de desmopresina 50 µg fue superior al placebo para cambio desde el valor inicial al día 28 en el número medio de evacuaciones nocturnas; para el criterio de valoración principal entre mujeres; duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido; y reducciones en el volumen de orina nocturna. Además, se observó superioridad numérica para desmopresina 50 µg comparada con placebo para la proporción de sujetos con reducciones >33 % (53 % frente a 47 %), reducciones >50 % (28 % frente a 20 %), reducciones >75 % (10 % frente a 5 %) en el número medio de evacuaciones nocturnas el día 28. La dosis de 25 µg fue superior al placebo para el criterio de valoración principal entre mujeres; en reducir el número medio de evacuaciones nocturnas; cambio desde el valor inicial al día 28 en la duración del periodo inicial de sueño ininterrumpido; y reducciones en el volumen de orina nocturna. La dosis de 10 µg no demostró superioridad estadísticamente sobre el placebo para el criterio de valoración de eficacia principal o secundario. Se observó una diferencia por sexo en la respuesta. Para el criterio de valoración principal, se demostró superioridad respecto al placebo para las dosis de 25 µg, 50 µg y 100 µg entre mujeres y para la dosis de 100 µg entre hombres.  
20  
25  
30

35 Los resultados del estudio CS29 demostraron que la dosis de 100 µg era claramente eficaz, mientras que la dosis de 10 µg se puede considerar subterapéutica para el parámetro de eficacia principal para la población de estudio global. Basado en las diferencias por sexo observadas, la DEM para mujeres es 25 µg y la DEM para hombres es 100 µg.

**Reacciones adversas que producen abandono: hiponatremia y supervisión de sodio en suero**

40 La reacción descrita de hiponatremia, definida como sodio en suero <130 mmol/l, era una reacción adversa de interés especial. Un total de 34 sujetos (4 %) desarrollaron hiponatremia durante la parte I. No había esencialmente ninguna diferencia en la aparición de hiponatremia entre placebo y los grupos de 10 µg y 25 µg; sin embargo, la incidencia 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 producirse pronto en el tratamiento, habitualmente durante la primera semana, y era más común en sujetos ≥65 años de edad.  
45

Puesto que la hiponatremia es una reacción adversa potencialmente grave asociada con dosis diarias de desmopresina, se supervisó el sodio en suero a lo largo del estudio en todos los sujetos. Basado en los resultados del estudio CS29, se aplicaron los siguientes criterios de supervisión de sodio a los datos de CS29.

50 En sujetos de menos de 50 años de edad:

Nivel de sodio en suero inicial ≥135 mmol/l

55 En sujetos de 50 años de edad y mayores:

Nivel de sodio en suero inicial ≥135 mmol/l

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

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

60 Los sujetos que no cumplieran estos criterios se retirarían. Sin supervisión, se produjeron niveles de sodio en suero por debajo de 125 mmol/l en 3 sujetos cada uno en los grupos de 50 µg y 100 µg el día 4 y 1 sujeto en cada uno de estos grupos el día 8. Se debe recordar que la supervisión de sodio en suero se produjo el día después de la dosis vespertina del fármaco de estudio.

65 Basado en estos descubrimientos se recomienda la supervisión de sodio en suero el día 4 y el día 28 en hombres mayores de 65 años de edad 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 a 100 µg, no parece justificado la supervisión adicional. En sujetos mujeres que se tratan a 25 µg, no parece justificado la supervisión adicional.

### **Dosificación**

5 Los resultados del estudio CS29 demostraron que la dosis de 10 µg se consideró una dosis subterapéutica para los parámetros de eficacia principales cuando se observa la población global. Mientras que la dosis de 100 µg era claramente eficaz, el riesgo de hiponatremia era mayor que con las dosis menores de desmopresina. Aunque no tan eficaz como la dosis de 100 µg, la relación beneficio:riesgo favorecía las dosis de 25 µg y 50 µg. La dosis de 25 µg  
10 era claramente menos probable que produjera hiponatremia que las dosis de 50 µg y 100 µg y era estadísticamente significativamente superior al placebo en el criterio de valoración de eficacia principal entre mujeres. Entre hombres, la dosis de desmopresina de 100 µg era estadísticamente significativamente superior al placebo para el criterio de valoración principal. Basado en estas diferencias por sexo observadas, la DEM para mujeres es 25 µg y la DEM para hombres es 100 µg.

### **REFERENCIAS**

1. van Kerrebroeck P et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21:179-183
- 20 2. Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J Urol* 2000; 163: 5-12
3. Robertson GL. Nocturnal Polyuria. *BJU Int* 1999; 84 (supl 1):17-19
4. Kirkland JL et al. Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *BMJ* 1983; 287: 1665-1667
5. van Kerrebroeck P et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21:179-183
- 25 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 et al. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996; 156:1292-1299
- 30 8. Bodo G et al. Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal. *Scan J Urol Nephrol* 1998; 32: 320-24
9. Kikuchi Y. Participation of atrial natriuretic peptide levels and arginine vasopressin in aged persons with nocturia. *Jpn J Urol* 1995; 86:1651-1659
10. Moon DG et al. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: a circadian study. *BJU Int* 2004; 94: 571-575
- 35 11. Graugaard-Jensen C et al. Nocturia 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 nocturia: A diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. *J Urol* 2006; 176: 660-664
- 40 13. George CPL et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrin Met* 1975; 41: 332-338
14. Johnson TM et al. 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. En: Hazzard WR et al., editores. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. McGraw-Hill Book Co., 1990: 555-564
- 45 16. van Dijk L et al. Nocturia in the Dutch adult population. *BJU Int* 2002; 90:644-648
17. Hakkinen JT et al. Incidence of nocturia in 50 to 80-year-old Finnish Men. *J Urol* 2006; 176:2541-2545
18. Tikkinen KAO et al. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland. *J Urol* 2006; 175:596-600
- 50 19. Diokno AC et al. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1986; 136:1022-1025
20. Sommer P et al. 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 et al. The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-89
- 55 23. Sommer P et al. Voiding patterns and prevalence of incontinence in women: A questionnaire survey. *Br J Urol* 1990; 66:12-15
24. Britton JP et al. Prevalence of urinary symptoms in men over age 60 *Br J Urol* 1990; 66:175-176
25. Samuelsson E et al. A population study of urinary incontinence and nocturia among women aged 20-59 years: Prevalence, well-being and wish for treatment *Acta Obstet Gynecol Scan* 1997; 76: 74-80
- 60 26. Blanker MH et al. 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
- 65 28. Malmsten UGH et al. 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 et al. 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 et al. Urinary symptoms in the community: How bothersome are they? *Br J Urol* 1994; 74: 551-555
- 5 31. Coyne KS et al. 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 et al. 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 Biol Sci Med Sci* 1996; 51:M108-M115.
- 10 33. Asplund R et al. Nocturnal micturition, sleep and well-being in women ages 40-64 years. *Maturitas* 1996; 24: 73-81
34. Hetta J et al. Mood alterations and sleep. *Ann Clin Res* 1985; 17: 252-256
35. Manabe K et al. Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. *Gerontology* 2002; 46: 318-322
- 15 36. Akerstedt T et al. A prospective study of fatal occupational accidents - relationship to sleeping difficulties and occupational factors. *J Sleep Res* 2002; 11: 69-71
37. Kobelt G et al. Productivity, vitality and utility in a group of professionally active individuals with nocturia. *BJU Int* 2003; 91: 190-195
38. Stewart RB et al. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1217-1220
- 20 39. Baker SP, Harvey AH. Fall injuries in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1985; 1:501-508
40. Stewart RB et al. 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

25 Aquellos expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de averiguar, usando no más que la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en el presente documento. Dichos equivalentes pretenden abarcarse en el ámbito de las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende desmopresina para su uso en el tratamiento de nocturia o poliuria nocturna para aumentar el período inicial de sueño sin interrumpir en una paciente femenina en necesidad del mismo, comprendiendo la composición una dosis bucodispersable de 25 microgramos de desmopresina, en donde la dosis se mide como la base libre de desmopresina, y que se administra a la paciente antes de la hora de acostarse.
- 10 2. Una composición que comprende desmopresina para su uso en el tratamiento de nocturia o poliuria nocturna para aumentar el período inicial de sueño sin interrumpir en un paciente masculino, comprendiendo la composición una dosis bucodispersable de desmopresina de 50 microgramos, en donde la dosis se mide como la base libre de desmopresina y que se administra al paciente antes de la hora de acostarse.
- 15 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aumento en un período inicial de sueño sin interrumpir es de 37 a 114 minutos, preferentemente de 76 a 114 minutos.
- 20 4. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dosis se toma una vez al día.
- 25 5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal de acetato de desmopresina.
- 30 6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la dosis bucodispersable de desmopresina es un comprimido de rápida disolución que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
- 35 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el período de tratamiento es de 28 días.
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 7, en donde la paciente femenina tiene más de 50 años.
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el aumento en un período inicial de sueño sin interrumpir es de 77 a 115 minutos.
10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 7, en donde la paciente femenina tiene más de 65 años de edad.
11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el aumento en un periodo inicial de sueño sin interrumpir varía de 90 a 136 minutos.

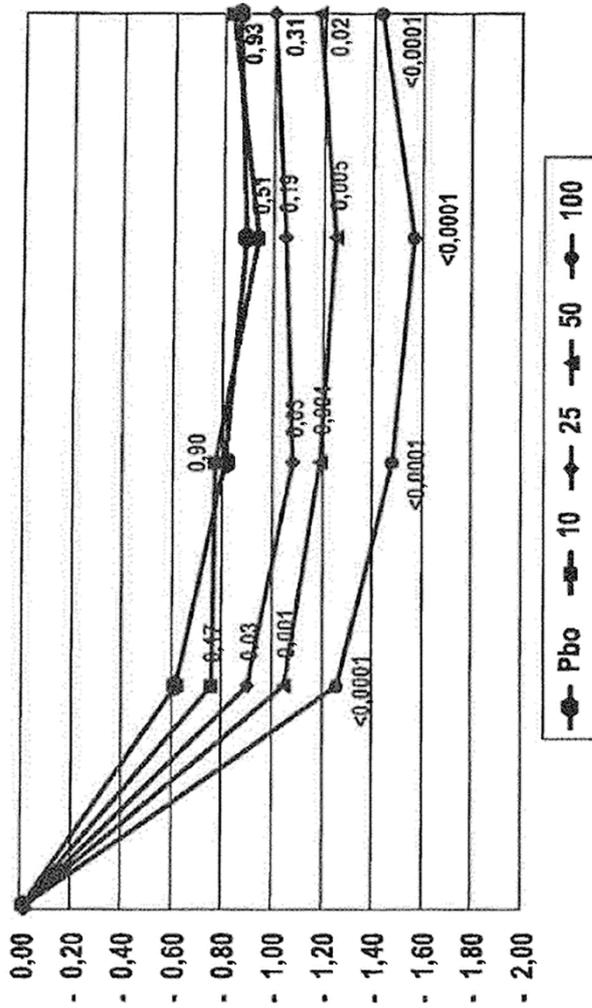
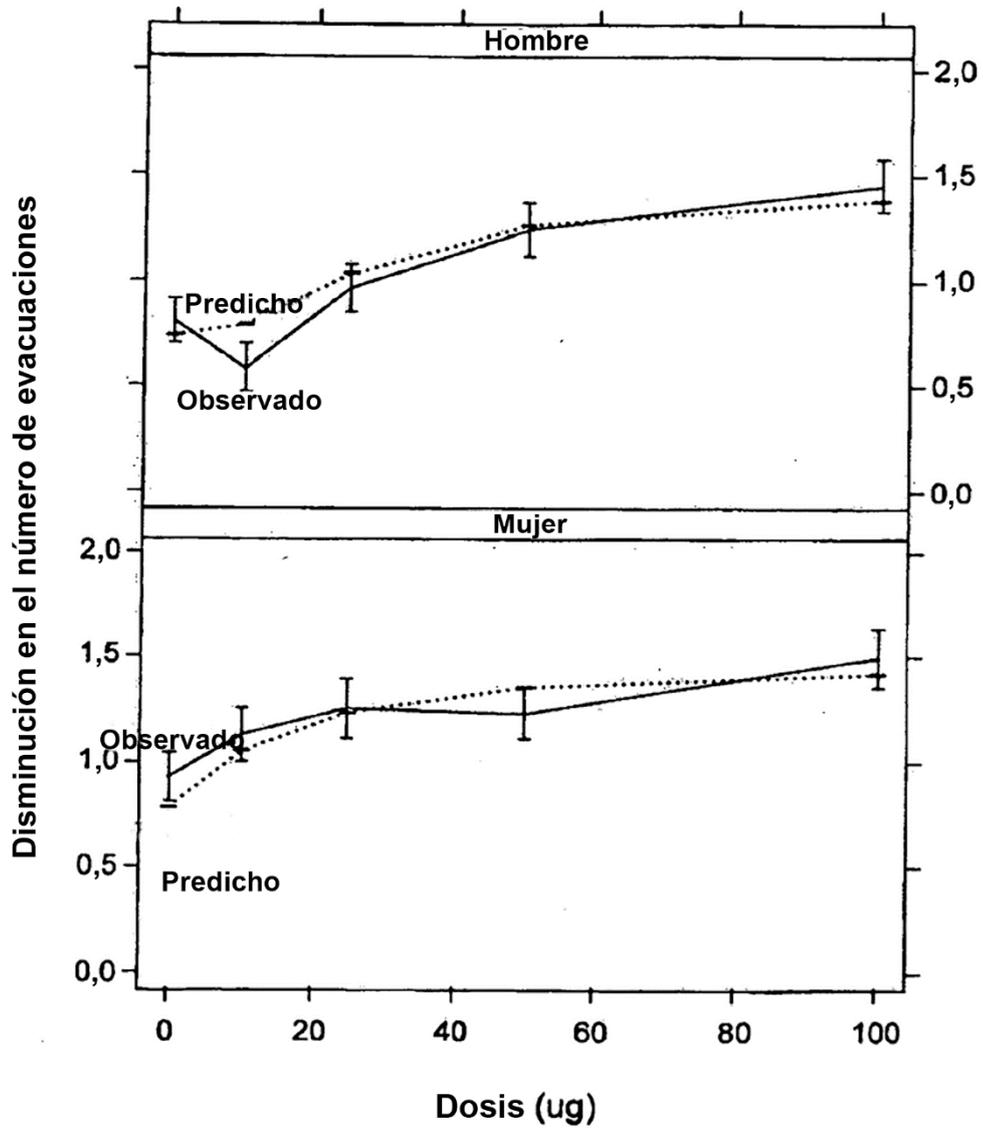


Figura 1

Figura 2

Modelo ajustado por sexo



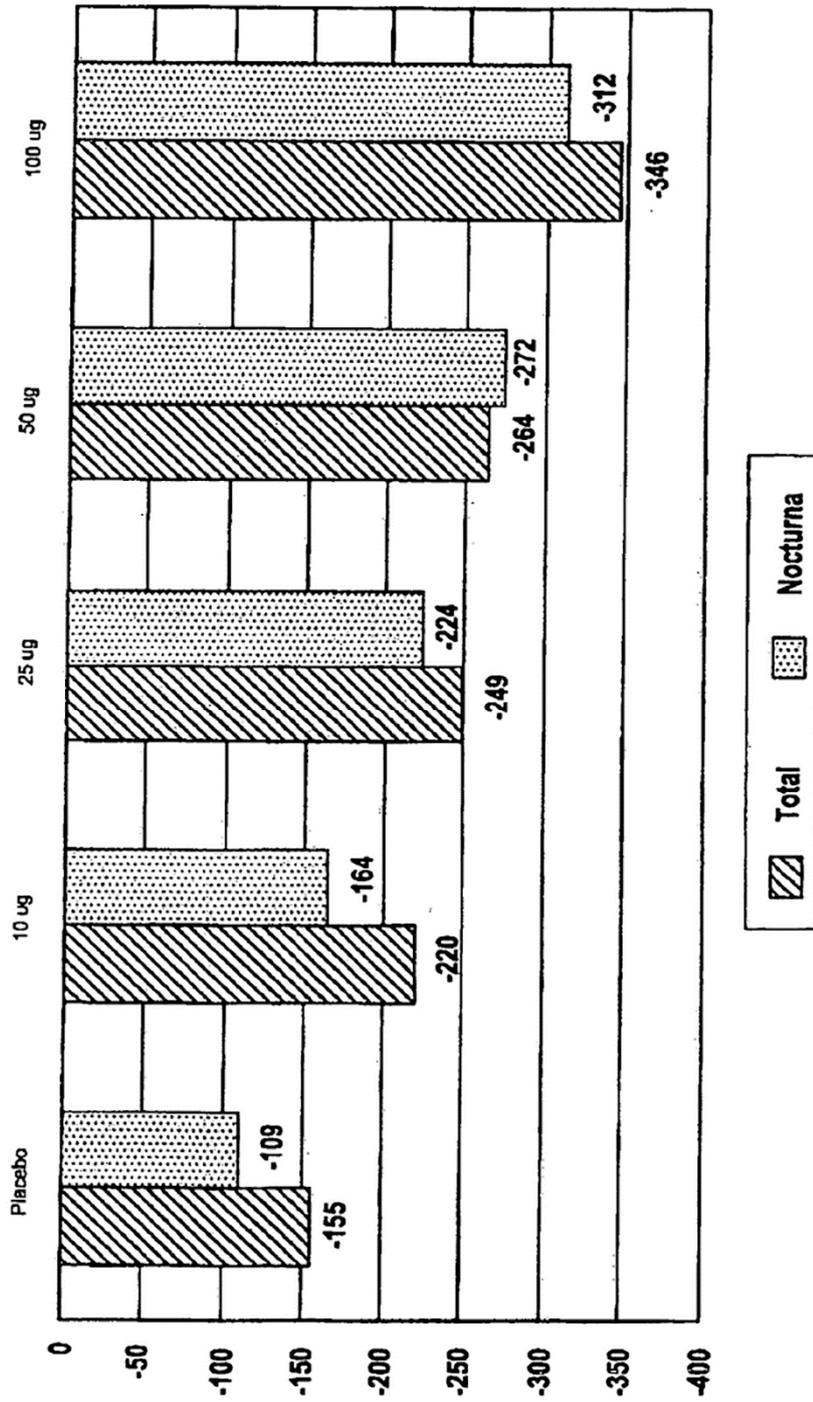


Figura 3

Figura 4

Modelo ajustado por sexo

