

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SAMSCA (tolvaptan), antagoniste de la vasopressine**Pas d'avantage clinique démontré dans l'hyponatrémie secondaire à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique**

L'essentiel

- ▶ SAMSCA est un antagoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine, indiqué dans le traitement des adultes ayant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
- ▶ Chez ces patients, son efficacité en termes d'augmentation de la natrémie par rapport au placebo n'a été démontrée que dans une analyse en sous-groupe.
- ▶ Son intérêt en termes de morbi-mortalité chez les patients hospitalisés pour aggravation de leur insuffisance cardiaque n'a pas été démontré.

Stratégie thérapeutique

- Le SIADH est responsable d'une hyponatrémie hypotonique à volume extracellulaire normal ou augmenté, associée à une natriurèse élevée ; l'hyponatrémie peut être aiguë ou chronique. Les complications les plus graves incluent des troubles neurologiques (convulsions, troubles de conscience) et le décès.
La prise en charge dépend de la sévérité de l'hyponatrémie et de son délai de survenue.
- Le traitement du SIADH comporte :
 - le traitement de la cause du SIADH (tumorale, neurologique, bronchopulmonaire, médicamenteuse) ;
 - la correction progressive de l'hyponatrémie elle-même.
- La restriction hydrique est le traitement indispensable dans l'hyponatrémie du SIADH.
Si la restriction hydrique ne suffit pas à restaurer la natrémie, la déméclocycline, qui s'oppose aux effets tubulaires de l'arginine-vasopressine, peut être proposée, mais elle n'est efficace qu'après plusieurs semaines. Le lithium (utilisé hors AMM) permet d'obtenir un résultat analogue, mais au prix d'effets indésirables plus sévères.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
SAMSCA représente, en particulier dans les hyponatrémies chroniques, une alternative aux médicaments actuellement disponibles. Sa place reste cependant encore difficile à préciser.

Données cliniques

- Dans une étude, après 4 et 30 jours de traitement, une augmentation significative de la variation de l'aire sous la courbe (ASC) journalière moyenne de la natrémie a été observée avec le tolvaptan 15 mg/j par rapport au placebo : différence de 3,41 mEq/L [2,75 - 4,07] après 4 jours et de 4,57 mEq/L [3,64 - 5,50] après 30 jours, $p < 0,0001$.
 - Dans une autre étude, après 4 et 30 jours de traitement, une augmentation significative de l'ASC journalière moyenne de la natrémie a été observée avec le tolvaptan 15 mg/j par rapport au placebo : différence de 4,04 mEq/L [3,36 - 4,73] après 4 jours et de 4,54 mEq/L [3,60 - 5,47] après 30 jours, $p < 0,0001$.Au cours du suivi en ouvert de ces deux premières études, la différence de natrémie a été maintenue.
 - Dans une troisième étude, le nombre de patients avec natrémie normalisée a été significativement plus important chez les 11 patients du groupe tolvaptan que chez les 3 patients du groupe restriction hydrique + placebo : $p = 0,049$. Compte-tenu du faible nombre de patients inclus (28) et du nombre important de perdus de vue (14), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

– Dans une quatrième étude, après un an de traitement, le pourcentage de patients avec un événement cardiovasculaire (hospitalisation pour IC ou décès cardiovasculaire) n'a pas été statistiquement différent dans les groupes tolvaptan 30mg/j (871/2 072 patients, soit 42 %) et placebo (829/2 061 patients, soit 40,2 % ; HR 1,04 [0,95 – 1,14]). De même, la mortalité toutes causes n'a pas été différente entre le tolvaptan et le placebo (25,9 % *versus* 26,3 % ; HR 0,98 [0,87 – 1,11]).

Les patients inclus dans ces études avaient une hyponatrémie d'étiologie variée, le SIADH ne représentant qu'environ 25 % des patients. En conséquence, l'efficacité de SAMSCA sur l'hyponatrémie associée à un SIADH n'a été démontrée que dans un sous-groupe de patients. De plus, cette efficacité démontrée uniquement sur des paramètres biologiques n'a pas été confirmée par des données cliniques. L'interprétation des résultats est donc délicate.

- Les événements indésirables les plus fréquemment observés (> 10 %) avec le tolvaptan ont été : constipation, sécheresse buccale, nausées, sensation de soif, vertiges, anémie, diarrhées, ascite, œdèmes périphériques, asthénie, infection urinaire, pneumonie, céphalées, hypotension.

Il persiste des incertitudes sur la tolérance, notamment sur le risque d'AVC ischémique et sur les risques neurologiques liés à une correction trop rapide de la natrémie par le tolvaptan chez les patients les plus sévères (natrémie < 120 mEq/l), qui ont été exclus des études.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SAMSCA est important.
- Compte tenu de l'absence de données comparatives *versus* produit actif, des insuffisances méthodologiques des études fournies (critères de jugement discutables, résultats dans un sous-groupe de patients) et des incertitudes en termes de tolérance, SAMSCA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de SIADH chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

