

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
03 octobre 2018

Date d'examen par la Commission : 27 juin 2018

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 juillet 2018 a fait l'objet d'une audition le 03 octobre 2018

Tolvaptan

SAMSCA 7,5 mg, comprimé

Boîte de 10 (CIP 34009 301 413 8 0)

SAMSCA 15 mg, comprimé

Boîte de 10 (CIP : 34009 399 352 7 0)

SAMSCA 30 mg, comprimé

Boîte de 10 (CIP : 34009 399 355 6 0)

Laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS

Code ATC	C03XA01 (antagoniste de la vasopressine, vaptan)
Motif de l'examen	Nouvelle demande d'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des patients adultes présentant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint.

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - les données disponibles ayant démontré la supériorité du tolvaptan par rapport au placebo sur la correction de la natrémie, - l'absence de données démontrant son efficacité sur les critères de jugement cliniquement pertinents (mortalité, durée d'hospitalisation, qualité de vie), - les risques liés à une correction trop rapide de la natrémie et la potentielle toxicité hépatique en cas d'administration réitérée, - le besoin médical mal couvert en cas de contre-indication ou d'échec de la restriction hydrique compte tenu de l'existence d'alternatives médicamenteuses d'accessibilité difficile (uniquement via des importations à titre exceptionnel et transitoire), la Commission considère que SAMSCA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'hyponatrémie chronique secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
ISP	SAMSCA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le tolvaptan est un traitement de l'hyponatrémie <u>chronique</u> secondaire à un SIADH en <u>deuxième intention</u> c'est à dire en cas de contre-indication ou d'échec (essentiellement en raison de la non-observance du patient) à la restriction hydrique. La Commission rappelle que le traitement par tolvaptan ne doit pas être instauré en cas d'hyponatrémie aiguë c'est-à-dire dans les 24 à 48 premières heures de prise en charge de l'hyponatrémie. Elle préconise une surveillance et une réévaluation très régulières de l'intérêt de la poursuite du traitement. Enfin, elle souligne l'importance de la surveillance de la fonction hépatique au cours du traitement en raison de la toxicité hépatique en cas d'administration réitérée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	SAMSCA 15 mg et 30 mg : 03/08/2009 SAMSCA 7,5 mg : 18/09/2017 (Procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Renouvellement non restreint Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classification ATC	C C03 C03X C03XA C03XA01	Cardiologie Diurétiques Autres diurétiques Antagonistes de la vasopressine Tolvaptan

02 CONTEXTE

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables et agréés aux collectivités pour la spécialité SAMSCA (tolvaptan), antagoniste du récepteur V2 de l'arginine vasopressine qui a une AMM européenne depuis 2009 comme traitement de l'hyponatrémie secondaire au SIADH.

En 2010, le laboratoire avait sollicité le remboursement pour les boîtes de 10 et 30 comprimés de SAMSCA 15 mg et 30 mg. Dans son avis daté du 16 juin 2010, la Commission avait estimé que le service médical rendu était important et l'ASMR de niveau V compte-tenu de l'absence de données comparatives versus produit actif tout particulièrement versus ALKONATREM, des insuffisances méthodologiques des études fournies et des incertitudes en termes de tolérance. Elle avait toutefois précisé que « SAMSCA représentait un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge des patients ayant une hyponatrémie secondaire à un SIADH chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible. »

A ce jour, la spécialité SAMSCA n'est pas inscrite sur les listes sécurité sociale et collectivités et n'est pas commercialisée en France. Depuis février 2014, et suite à la rupture de stock d'ALKONATREM (ex LEDERMYCINE), la spécialité SAMSCA est mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire des pharmacies hospitalières via des importations en provenance du Royaume-Uni¹. Dans ce cadre, l'ANSM a aussi autorisé l'importation d'une autre spécialité ayant le même principe actif qu'ALKONATREM (DEMECLOCYCLINE HYDROCHLORIDE USP 150 mg, comprimé pelliculé) initialement destinée au marché américain. A noter que « cette spécialité à base de démeclocycline est destinée aux patients pour lesquels l'utilisation de SAMSCA serait contre-indiquée ou inappropriée ».

Selon les informations transmises par l'ANSM, 556 importations de SAMSCA ont été réalisées entre 2014 à 2018 et 16 de DEMECLOCYCLINE HYDROCHLORIDE USP 150 mg, comprimé pelliculé entre 2012 et 2018.

En décembre 2017, l'AMM d'ALKONATREM, qui avait été considéré en 2010 comme le comparateur cliniquement pertinent de SAMSCA, a été déclarée caduque, en application des dispositions de l'article R.5121-36-2 du code de la santé publique (absence sur le marché depuis plus de 3 ans).

A noter qu'une autre spécialité (JINARC) à base de tolvaptan est disponible et indiquée dans la polykystose rénale autosomique dominante².

¹ ANSM. ALKONATREM 150 mg, gélule - Rupture de stock. Site consulté le 3/10/2018

² Avis de la Commission de la Transparence relatif à JINARC daté du 02/12/2016

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des patients adultes présentant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). »

04 POSOLOGIE

« En raison de la nécessité d'une phase d'augmentation des doses avec surveillance étroite de la natrémie et du bilan volémique, le traitement par SAMSCA doit être instauré en milieu hospitalier.

Le traitement par le tolvaptan **doit être instauré à une dose de 15 mg une fois par jour**. En fonction de la tolérance du patient, cette dose peut être augmentée **jusqu'à un maximum de 60 mg par jour** en une seule prise pour atteindre la concentration sérique en sodium recherchée.

Pour les patients présentant un risque de correction trop rapide de la natrémie, par exemple les patients atteints de maladies oncologiques, les patients dont la concentration plasmatique de sodium à l'origine est très faible, les patients prenant des diurétiques ou une supplémentation en sodium, **la dose de 7,5 mg** doit être envisagée.

Pendant la période d'augmentation des doses, la natrémie et le bilan volémique des patients doivent être surveillés. En cas d'amélioration insuffisante de la natrémie, d'autres options de traitement devront être envisagées à la place ou en plus du tolvaptan. L'utilisation du tolvaptan en association avec d'autres options de traitement peut augmenter le risque de correction trop rapide de la natrémie. Chez les patients pour lesquels l'augmentation de la concentration sérique en sodium est adéquate, une surveillance de la pathologie sous-jacente et de la natrémie devra être effectuée à intervalles réguliers afin d'évaluer si la poursuite du traitement par le tolvaptan est toujours nécessaire. **Dans le contexte d'une hyponatrémie, la durée du traitement est déterminée par la pathologie sous-jacente et son traitement. Le traitement par le tolvaptan devrait durer jusqu'à ce que la pathologie sous-jacente soit convenablement traitée ou jusqu'à ce que l'hyponatrémie ne représente plus un problème clinique.**

SAMSCA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Insuffisants rénaux

Le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie. Le tolvaptan n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Son efficacité et sa tolérance dans cette population ne sont pas bien établies. D'après les données disponibles, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisants hépatiques

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh classe C). Chez ces patients, le traitement doit être administré avec prudence et les électrolytes et le bilan volémique surveillés. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh classes A et B).

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tolvaptan chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. SAMSCA n'est pas recommandé chez ces patients. »

05 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP
- Anurie
- Déplétion volémique
- Hyponatrémie avec hypovolémie
- Hypernatrémie
- Patients qui ne ressentent pas la soif
- Grossesse
- Allaitement

06 BESOIN MEDICAL^{3,4,5,6}

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est un désordre de la balance hydrosodée de l'organisme. Ce syndrome est responsable d'une hyponatrémie hypotonique à volume extracellulaire normal ou augmenté, associée à une natriurèse élevée. Le SIADH est la première cause d'hyponatrémie chez le patient hospitalisé. L'hyponatrémie peut être aiguë (délai d'installation < 48h) ou chronique (délai d'installation > 48h), elle se définit comme une diminution de la valeur absolue de la concentration de sodium dans le plasma, en dessous de 135 mmol/L. Les complications les plus graves incluent le décès ainsi que les troubles neurologiques (convulsions, troubles de conscience).

Plusieurs étiologies peuvent être responsables d'un SIADH : tumeurs, maladies pulmonaires, maladies du système nerveux central, prises médicamenteuses (IRSS, IPP, etc.), causes transitoires (anesthésie générale, nausées, stress, douleur, etc.).

Le diagnostic de SIADH est un diagnostic d'exclusion après élimination des autres causes d'hyponatrémie. Les critères principaux diagnostiques du SIADH sont les suivants :

- Hyponatrémie hypotonique,
- Hypertonie urinaire en regard de l'hypotonie plasmatique,
- Absence d'hypovolémie, absence d'œdème,
- Maintien d'une excrétion sodée adaptée aux apports et à l'euvolémie,
- Fonction rénale normale,
- Absence de dysendocrinopathie thyroïdienne ou surrénalienne.

La prise en charge dépend de la sévérité de l'hyponatrémie, de son retentissement clinique et de son délai d'apparition. Le traitement comporte deux volets :

- l'identification et le traitement de la cause ;
- la correction de l'hyponatrémie elle-même, qui doit être progressive.

Le traitement symptomatique de l'hyponatrémie est toutefois non consensuel en particulier concernant le mode et la vitesse de correction. Les éléments de la discussion sont d'une part le risque d'œdème cérébral lié à l'hyponatrémie et d'autre part le risque de myélinolyse centropontine induite par une correction trop rapide de cette hyponatrémie³.

Pour les SIADH, d'après trois sociétés savantes européennes⁵ (European Society of Endocrinology, European Society of Intensive Care Medicine et European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association), le traitement de référence est la restriction hydrique (consommation totale d'eau autorisée inférieure de 500 mL/ jour au débit urinaire

³Heng A et al. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique : diagnostic et prise en charge. Réanimation; 2006:490–96.

⁴Avis de la Commission de la transparence ALKONATREM (2006 et 2013) et SAMSCA (2010).

⁵Hamel et al. Le traitement du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Pharmactuel 2014:173-183.

⁶ Spasovski G et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. European Journal of Endocrinology; 2014:G1–G47.

journalier). En deuxième ligne, elles recommandent le soluté salin hypertonique (préparation à base d'urée + NaHCO_3 + saccharose + acide citrique). Le tolvaptan, qui dispose d'une AMM, n'est pas recommandé en raison de l'absence de preuve d'un bénéfice en dehors de l'augmentation de la natrémie alors que les préoccupations de tolérance sont croissantes. La déméclocycline et le lithium ne sont pas recommandés en raison de leurs effets indésirables.

A noter que les diurétiques de l'anse tels que le furosémide, parfois utilisés hors AMM, ne sont pas cités dans ces recommandations.

Au vu de ces éléments, il existe un besoin médical de disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement du SIADH en particulier chez les patients symptomatiques, résistants ou ayant des contre-indications à la restriction hydrique, tout particulièrement en raison de l'existence d'alternatives médicamenteuses d'accessibilité difficile (uniquement via des importations à titre exceptionnel et transitoire).

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Selon les recommandations européennes de 2014⁶, en 2^{ème} intention après échec de la restriction hydrique :

- le soluté salé hypertonique est le traitement de référence pour les hyponatrémies profondes symptomatiques,
- l'urée peut aussi être utilisée (hors AMM).

A noter que le lithium bien qu'utilisé hors AMM et la déméclocycline (spécialité ALKONATREM⁷ dont l'AMM est caduque depuis décembre 2017 suite à une rupture de stock depuis 2013 ; la déméclocycline est actuellement disponible via des importations) ne sont pas recommandés.

07.2 Comparateurs non médicamenteux

La restriction hydrique (consommation totale d'eau autorisée inférieure de 500 mL/ jour au débit urinaire journalier) est la stratégie non médicamenteuse de référence du SIADH en 1^{ère} intention.

► Conclusion

Dans la mesure où SAMSCA est un traitement de deuxième intention dans la prise en charge de la SIADH après échec ou contre-indication de la restriction hydrique, et que la déméclocycline n'a plus d'AMM en France suite à des problèmes d'approvisionnement, SAMSCA n'a pas de comparateur cliniquement pertinent. Il est souligné que la déméclocycline est accessible via des importations parallèles.

⁷ L'indication AMM de l'ALKONATREM (ex LEDERMYCINE) était la suivante :

Traitement du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) plus particulièrement d'origine paranéoplasique avec :

- hyponatrémie chronique < 125 mEq/l associée à une natriurèse inappropriée,
- et/ou des signes cliniques liés à l'hyponatrémie,
- et résistance à la restriction hydrique.

Avis de la Commission de 2006, ASMR II libellée comme suit : « La déméclocycline a montré son efficacité dans la prise en charge du SIADH dans le cadre de plusieurs études anciennes, non comparatives et sur des effectifs de petite taille. Cependant, elle est le seul traitement ayant l'AMM dans cette indication et les experts la considèrent comme efficace en cas d'hyponatrémie chronique symptomatique et résistante à la restriction hydrique ».

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

- AMM : Etats-Unis et Europe
- Prise en charge :

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Royaume-Uni	Oui	patients ayant une hyponatrémie secondaire à un SIADH et nécessitant un traitement par chimiothérapie
Allemagne	Oui	ensemble de la population
Espagne	Oui	grandes variations régionales existent pour le remboursement
Italie	Oui	remboursement à l'hôpital mais continuité du traitement en ville autorisée

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juin 2010 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	Traitement des patients adultes présentant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
SMR	Important
ASMR	Compte-tenu de l'absence de données comparatives versus produit actif, des insuffisances méthodologiques des études fournies (choix des 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 SIADH chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible. Néanmoins, SAMSCA représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients.
Population cible	Les données épidémiologiques existantes ne permettent pas d'estimer la population cible de cette spécialité. Selon les avis d'experts, la population cible des patients avec une natrémie < 135 mEq/l et une résistance ou une impossibilité de restriction hydrique serait comprise entre 1000 et 2000 patients par an.

010.1 Rappel des données précédentes et des conclusions (avis du 16 juin 2010) :

Dans son avis de juin 2010, la Commission avait pris en compte les résultats de 4 études cliniques ayant inclus des patients ayant une hyponatrémie de causes diverses dont le SIADH. Aucun essai versus la déméclocycline qui était le comparateur cliniquement pertinent n'avait été fourni.

Les conclusions de la Commission avaient été les suivantes : « *L'efficacité et la tolérance de SAMSCA ont été évaluées dans le cadre de 4 études **sur des paramètres biologiques** (SALT 1 et SALT 2, SALTWATER et Gheorgiade et al. 2006) et une étude de morbi-mortalité (étude EVEREST).*

Dans l'étude SALT 1, après 4 et 30 jours de traitement, une augmentation significative de l'ASC journalière moyenne de la natrémie a été observée avec SAMSCA 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 l'étude SALT 2, après 4 et 30 jours de traitement, une augmentation significative de l'ASC journalière moyenne de la natrémie a été observée avec SAMSCA 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, $p < 0,0001$.

Dans l'étude de suivi en ouvert (SALTWATER), la natrémie observée dans les études SALT 1 et 2 a été maintenue.

Dans l'étude Gheorgiade et al, le nombre de patient avec une natrémie normalisée a été significativement plus important dans le groupe SAMSCA que dans le groupe restriction hydrique + placebo : 11 patients du groupe SAMSCA versus 3 dans le groupe restriction hydrique + placebo, $p = 0,049$. Compte-tenu du faible nombre de patients inclus et du nombre de perdus de vue, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude EVEREST, après un an de traitement, le pourcentage de patients avec un événement cardiovasculaire (hospitalisation pour IC ou mortalité cardiovasculaire) observé n'a pas été statistiquement différent entre les deux groupes : 42% (871/2072 patients) dans le groupe SAMSCA 30 mg/j versus 40,2% (829/2061 patients) dans le groupe placebo, HR 1,04 [0,95 – 1,14], NS. De même, aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité toutes causes : 25,9% (537/2072 patients) dans le groupe SAMSCA 30 mg/j versus 26,3% (543/2061 patients) dans le groupe placebo, HR 0,98 [0,87 – 1,11], NS.

Dans les études soumises au dossier, les patients avec SIADH représentaient environ 25% des patients inclus. L'efficacité de SAMSCA n'a donc été démontrée que dans un sous-groupe de patients présentant une hyponatrémie associée à un SIADH. De plus, les critères de jugement choisis (critères d'efficacité sur des paramètres biologiques) sont discutables et leurs résultats n'ont pas été confirmés par des données cliniques (absence d'efficacité en termes de morbi-mortalité). Par ailleurs, il persiste des incertitudes sur la tolérance de SAMSCA notamment sur le risque d'AVC ischémique et les risques neurologiques liés à une correction trop rapide de la natrémie chez les patients les plus sévères (natrémie < 120 mEq/l) qui ont été exclus des études. Enfin, aucune étude versus comparateur actif, notamment la déméclocycline n'est actuellement disponible.

Compte-tenu de ces différents points, l'interprétation des résultats observés dans les études et le positionnement de SAMSCA dans la stratégie thérapeutique sont délicats.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (>10%) avec SAMSCA ont été : constipation, sécheresse buccale, nausées, sensation de soif, vertiges, anémie, diarrhées, ascites, œdème périphérique, fatigue, infection urinaire, pneumonie, céphalées, hypotension. »

010.2 Nouvelles données

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire n'a fourni aucune étude comparative versus comparateur actif.

Le dossier s'appuie sur des données bibliographiques dont :

- l'analyse intermédiaire d'une étude clinique versus placebo dont le critère principal était biologique (la natrémie) ;
- deux analyses *post-hoc* des études SALT-1 et SALT-2 ayant déjà été examinées par la Commission,
- six publications d'études observationnelles dont trois analyses de séries de cas qui ne seront pas prises en compte car l'une a été publiée sous forme de lettre à l'éditeur⁸ (13 cas, rétrospectif), l'autre est intégrée à une mise au point espagnole en oncologie⁹ (35 cas, rétrospectif) et la troisième¹⁰ avait pour objectif de valider un algorithme de diagnostic et de traitement de l'hyponatrémie dans le cancer du poumon (n=10, prospectif).

10.2.1 Étude randomisée, en double-aveugle versus placebo

Référence	Salahudeen AK et al. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. Cancer 2014. 120(5).
Type de l'étude	Etude de supériorité de phase III, randomisée, en double-aveugle, adaptative, contrôlée versus placebo
Date, durée et lieu de l'étude	Mai 2011 à juillet 2012, durée totale de 45 jours dont une durée de suivi de 30 jours 1 centre investigateur aux Etats-Unis (Texas)
Objectif principal	Evaluer l'efficacité du tolvaptan comparée à celle d'un placebo dans la correction de l'hyponatrémie chez des patients atteints d'un cancer.
METHODE	
Critères d'inclusion	Adultes atteints de cancer ayant une hyponatrémie non hypovolémique (natrémie de 125-130 mmol/L) et un indice de performance ECOG ¹¹ compris entre 0 et 3.
Parmi les critères de non-inclusion	Hyponatrémie pouvant être corrigée (ex induite par des médicaments...), présence d'une insuffisance rénale, une espérance de vie inférieure à 3 mois, un traitement par déméclocycline, lithium ou un modulateur du CYP3A4
Traitements	Placebo ou tolvaptan 15 mg titrée jusqu'à 4 comprimés maximum (60 mg) pendant 4 jours afin d'obtenir une correction comprise entre 6 et 12 mmol/L par jour. L'objectif était d'atteindre un taux $\geq$ 136 mmol/L. La dose était maintenue pendant 14 jours afin de stabiliser un taux compris entre 136 et 147 mmol/L. Tous les patients ont reçu des soins standards de l'hyponatrémie incluant comprimé de sel, diurétiques et restriction hydrique avec autorisation de boire à sa soif (quantité de liquide limitée à 1,5 l /jour).
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant une hyponatrémie corrigée $\geq$ 136 mmol/L à J 14.
Critères de jugement secondaires	- Etat mental évalué à l'aide du MMSE score (mini-mental state examination) - Durée de l'hospitalisation

⁸ Kenz et al. High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion. Letters to the editor 2011.

⁹ De las Peñas R et al. SIADH-related hyponatremia in hospital day care units: clinical experience and management with tolvaptan. Supportive Care in Cancer 2016;24(1):499-507

¹⁰ Petereit C et al. A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan. BMC pulmonary medicine 2013.

¹¹ ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) est une échelle décrivant l'état général du malade de 0 = patient entièrement actif à 4 = patient complètement handicapé.

Plan de l'étude et méthode de randomisation	L'étude a comporté 2 phases : une phase au cours de laquelle les patients ont été randomisés 1 :1 pour recevoir soit le placebo soit le tolvaptan jusqu'à obtenir 30 patients évaluable. Une analyse intermédiaire était alors réalisée. En fonction des résultats de cette analyse, une méthode de randomisation bayésienne adaptative, permettant de modifier le rapport de randomisation en faveur du groupe ayant obtenu le taux de correction de la natrémie le plus élevé, pouvait être utilisée.
Taille de l'échantillon	Sur la base d'études préliminaires précédentes, le nombre minimum attendu de patients était de 30 et le maximum de 120 patients (taux de correction de la natrémie de 25 % ¹² dans le groupe placebo et 65% dans le groupe tolvaptan), puissance de 93% pour 120 patients.
Méthode d'analyse des résultats	Aucune méthode de gestion du risque alpha pour l'analyse intermédiaire. à J14, si le taux de correction dans le groupe tolvaptan était supérieur à celui du groupe placebo avec une probabilité supérieure à 97,5%, l'étude était arrêtée et la supériorité du tolvaptan au placebo était considérée comme étant démontrée. Si les résultats étaient en faveur du placebo, l'étude était aussi arrêtée.

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 48 patients ont été randomisés dont 24 dans le groupe placebo et 24 dans le groupe tolvaptan. Parmi lesquels, 30 patients ont terminé l'étude (13 patients sous placebo et 17 patients sous tolvaptan). Le nombre d'arrêts de traitement a été de 11 sous placebo et de 7 sous tolvaptan. La raison principale des arrêts de traitement a été la tolérance (polydipsie et polyurie) dans le groupe tolvaptan (3 cas) et les perdus de vue dans le groupe placebo (5 cas).

A l'inclusion, plus de patients du groupe placebo avait un score ECOG élevé (de 3) que dans le groupe tolvaptan (respectivement 53% versus 36%). Tous les patients avaient une hyponatrémie chronique liée à un SIADH d'origine néoplasique (11% des patients avaient une euvolémie et 89% une hypervolémie). La moyenne d'âge était de 60 ans (36-60 ans) dans le groupe placebo et 69 ans (52-81 ans) pour le groupe tolvaptan. La natrémie moyenne dans les deux groupes était de 129 mmol/l [125-130], traduisant une hyponatrémie modérée¹³. Le recours à un traitement standard de prise en charge de l'hyponatrémie a été pour les comprimés de sel de 39% dans le groupe placebo et de 29% dans le groupe tolvaptan et pour les diurétiques respectivement 62% et de 53%. La proportion de patients ayant eu une restriction hydrique préalablement à l'étude n'a pas été documentée. Au cours de l'étude, la restriction hydrique était limitée à 1,5 l avec toutefois la possibilité laissée au patient de boire à sa soif, la quantité médiane de liquide bue a été de 1,86 l/jour [0,70–3,80] sous placebo et de 1,89 [0,84–3,90] sous tolvaptan.

► Critère de jugement principal

Lors de l'analyse intermédiaire *per protocole* portant sur 30 patients la proportion de patients ayant eu une correction du taux de natrémie (≥ 136 mmol/L) à 14 jours a été plus importante dans le groupe sous tolvaptan (94%) que dans le groupe sous placebo (8%), $p < 0,001$. Comme prévu dans le protocole, l'étude a été arrêtée et la supériorité du tolvaptan versus placebo considérée comme étant démontrée. Une analyse en ITT, tenant en compte l'ensemble des patients randomisés au moment de l'analyse intermédiaire, a confirmé ces résultats, $p < 0,001$.

La variation de la natrémie par rapport à l'inclusion a été de $10,17 \pm 2,45$ mmol/L dans le groupe tolvaptan et de $3,92 \pm 2,53$ mmol/L dans le groupe placebo.

► Critères de jugement secondaires

Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur l'état mental et la durée d'hospitalisation entre les deux groupes.

► Analyse du suivi

Les données de suivi à 45 jours sont exploratoires compte tenu du faible nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles, 8 par groupe.

¹² Schrier et al. Tolvaptan a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006. 355:2099-2112.

¹³ Hyponatrémie profonde : $\text{Na}^+ < 125$ mmol/L, modérée : $125 \text{ mmol/L} < \text{Na}^+ < 129$ mmol/L, légère : $130 \text{ mmol/L} < \text{Na}^+ < 135$ mmol/L.

10.2.2 Analyses post-hoc des études SALT-1 et SALT-2

Le laboratoire a fourni deux analyses *post-hoc* portant sur un sous-groupe des patients des études SALT-1 et 2, l'une chez les patients atteints de SIADH¹⁴ (110/449) et l'autre chez ceux atteints de SIADH et de cancer¹⁵ (28/449). Après 4 et 30 jours de traitement, la différence de variation par rapport à la valeur basale de l'aire sous la courbe journalière moyenne de la natrémie entre le tolvaptan et le placebo a été :

- 4,81 mEq/l après 4 jours et de 6,18 mEq/l après 30 jours, $p < 0,0001$ en faveur du tolvaptan dans le sous-groupe atteint de SIADH,
- 4,7 mEq/l après 4 jours et de 5,9 mEq/l après 30 jours, $p < 0,0001$ en faveur du tolvaptan dans le sous-groupe atteint de SIADH et de cancer.

Dans le sous-groupe atteint de SIADH, 5,9% des patients traités par tolvaptan ont eu une correction trop rapide de la natrémie. Aucun cas de correction trop rapide de la natrémie n'a été identifié dans le sous-groupe atteint de SIADH et de cancer.

En raison de leur caractère post-hoc, aucune conclusion robuste ne peut être retenue.

10.2.3 Données observationnelles

L'efficacité et la tolérance en vie réelle du tolvaptan dans le traitement du SIADH ont été évaluées dans 3 études observationnelles publiées entre 2013 et 2017 :

- dans une analyse rétrospective d'une série de cas (Tzoulis et al¹⁶, $n=61$, Royaume-Uni), la variation de la natrémie après l'instauration du traitement par tolvaptan a été de $9 \pm 3,9$ mmol/l à 24 h et de $11,4 \pm 5,6$ mmol/l à 48 h. Une correction excessive de l'hyponatrémie a été constatée chez 23% des patients.
- dans une analyse rétrospective d'une série de cas (Rajendran et al¹⁷, $n=14$, Royaume-Uni), la durée moyenne de traitement par tolvaptan a été de 3 jours [1 à 21 jours] et la variation de la natrémie par rapport à la valeur basale a été de $120,1 \pm 4,6$ avant traitement et $131,9 \pm 3,6$ après traitement par tolvaptan.
- dans une sous-analyse des patients¹⁸ ayant un SIADH lié à un cancer, issue du registre de suivi des hyponatrémies mis en place aux Etats-Unis et en Europe (358 patients), les traitements les plus fréquents ont été la restriction hydrique (20%), la solution saline isotonique (14%), tolvaptan (8%), les comprimés de sel (7%), l'association restriction hydrique + solution salée (7%). La solution salée hypertonique et la déméclocycline ont été utilisées dans moins de 3% des cas. Un diagnostic précis n'était disponible que pour 46% des patients, 12% d'entre-eux n'ont reçu aucun traitement pour leur hyponatrémie. Le taux d'augmentation médian de la natrémie par tolvaptan a été de : $3 \pm 4,7$ mmol/l/jour avec le tolvaptan, 2 ± 7 mmol/l/jour avec la solution salée hypertonique, $1,9 \pm 3,2$ mmol/l/jour avec la restriction hydrique + solution salée, de $0,8 \pm 0,2$ mmol/l/jour avec la restriction hydrique et la solution salée isotonique en monothérapie. Au total, seulement 46% des patients ont obtenu une natrémie ≥ 130 mmol/l (la majorité des patients avait donc toujours une hyponatrémie à la fin du traitement). De plus 11,7% des patients ont eu une correction trop rapide de leur natrémie (16% chez les patients traités par solution salée et 14% chez ceux traités par tolvaptan). Les auteurs ont conclu que des études supplémentaires étaient nécessaires pour apprécier l'impact clinique de la correction de l'hyponatrémie avec les traitements.

¹⁴ Verbalis J, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the SIADH. Eur J Endocrinology 2011;164:725-32

¹⁵ Gralla RJ et al. Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. Cancer Med. 2017.

¹⁶ Tzoulis P et al. Real-life experience of tolvaptan use in the treatment of severe hyponatraemia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, Clin Endocrinol, 2016.

¹⁷ Rajendran R et al. Vasopressin receptor antagonist in the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in general hospital practice, Endocrine journal 2012: 903-9.

¹⁸ Burst V et al. Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study. Support Care Cancer. 2017.

Au total, compte tenu de la méthodologie de ces études (études observationnelles, monocentriques, rétrospectives, non comparatives pour la plupart et réalisées sur des effectifs limités), leurs résultats sont à interpréter avec prudence et ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet du tolvaptan dans le traitement de l'hyponatrémie liée au SIADH.

010.3 Qualité de vie

Aucune donnée n'a été fournie.

010.4 Tolérance

► Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et prévisibles au plan pharmacodynamique avec tolvaptan ont été la soif, la sécheresse buccale et la pollakiurie.

Depuis la dernière évaluation par la commission de la Transparence, un signal relatif à une hépatotoxicité a été identifié. Des lésions irréversibles pouvant être mortelles ont été observées dans le cadre d'essais cliniques dans une indication différente (polykystose rénale de transmission autosomique dominante) avec une administration à long terme du tolvaptan et à des doses plus élevées que pour l'indication homologuée.

En conséquence, les RCP européen et américain de SAMSCA ont été mis à jour respectivement en mai 2013 et avril 2013 pour intégrer ce risque (rubrique mise en garde et effets indésirables). De plus, la FDA¹⁹ a limité la durée d'utilisation de SAMSCA : **30 jours** au maximum et a considéré que SAMSCA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une maladie hépatique incluant la cirrhose en raison de lésions hépatiques pouvant nécessiter une transplantation hépatique ou entraîner le décès. Le RCP européen de SAMSCA ne comporte pas ces restrictions.

► Données issues des PSUR

Au cours de la période du 19 mai 2016 au 18 Novembre 2017, une augmentation de cas de correction trop rapide du sodium sérique a été identifiée (15 événements dont 2 considérés imputables au tolvaptan). Il s'agit d'un risque important identifié, cf. PGR.

► Données issues du PGR (version de janvier 2018)

Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques, les principaux risques faisant l'objet d'une surveillance particulière sont rappelés ci-après :

Risques importants identifiés	- Perte d'eau excessive chez les patients hyponatrémiques (déplétion volémique et déshydratation) - Perte d'eau excessive chez les patients hyponatrémiques, conduisant à un déficit de la fonction rénale (déshydratation associée à un dysfonctionnement rénal) - Augmentation trop rapide de la natrémie, conduisant à des complications cérébrales et des effets indésirables graves (augmentation trop rapide de la natrémie et séquelles neurologiques) - Augmentation / Diminution de la concentration de sucre dans le sang et diabète (hyper-/hypoglycémie et apparition de diabète sucré)
--------------------------------------	---

¹⁹ FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350062.htm>
L'indication de SAMSCA aux USA est la suivante :

"SAMSCA is a selective vasopressin V2-receptor antagonist indicated for the treatment of clinically significant hypervolemic and euvoletic hyponatremia [serum sodium <125 mEq/L or less marked hyponatremia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction], including patients with heart failure and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH).

Important Limitations:

- Patients requiring intervention to raise serum sodium urgently to prevent or to treat serious neurological symptoms should not be treated with SAMSCA
- It has not been established that SAMSCA provides a symptomatic benefit to patients

	- Augmentation du taux sanguin d'acide urique (hyperuricémie, goutte) - Hypernatrémie chez les patients présentant une maladie cardiaque et traités pour une hyponatrémie (hypernatrémie) - Augmentation du taux sanguin de potassium (hyperkaliémie), conduisant à des modifications potentielles du rythme cardiaque chez les patients souffrant de maladie cardiaque (arythmie cardiaque) - Augmentation du taux circulant de tolvaptan quand le traitement est pris en association avec certains autres traitements (ex : ketoconazole, antibiotiques macrolides, diltiazem) ou du jus de pamplemousse qui diminuent l'activité d'enzymes hépatiques spécifiques (CYP3A4) responsables du métabolisme du tolvaptan) - Diminution du taux circulant de tolvaptan quand le traitement est pris en association avec certains autres traitements (ex : barbituriques, rifampicine) qui augmentent l'activité d'enzymes hépatiques spécifiques (CYP3A4) responsables du métabolisme du tolvaptan) - Tolvaptan peut diminuer l'effet de la desmopressine, traitement utilisé pour la prévention ou le contrôle des saignements - Utilisation de diurétiques (traitements augmentant le volume urinaire) en association avec le tolvaptan, conduisant à une perte excessive d'eau et à une fonction rénale altérée (déshydratation et atteinte rénale) - Anaphylaxie
Risques potentiels importants	- Impossibilité soudaine d'uriner chez les patients avec obstruction des voies urinaires (ex : augmentation du volume de la prostate ou problèmes urinaires (rétention urinaire aiguë) - Réactions cutanées allergiques - Pression oculaire augmentée ou endommagement du nerf optique affectant la vision (Pression intraoculaire augmentée ou Glaucome) - Augmentation du taux sanguin de potassium, quand tolvaptan est utilisé en association avec d'autres traitements augmentant également le potassium (hyperkaliémie) - Utilisation du tolvaptan avec des enzymes de conversion de l'angiotensine (ex : ramipril, fosinopril, lisinopril, enalapril, benazepril), entraînant une déshydratation - Utilisation du tolvaptan avec des inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine (ex : valsartan, candesartan, losartan), entraînant une déshydratation - Augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral quand le tolvaptan est utilisé en association avec la warfarine et des agents anticoagulants - Trouble du rythme cardiaque dû à des modifications électrolytiques (sodium, potassium, magnésium, calcium), chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sous-jacente (arythmie cardiaque) - Ischémie cardiaque après l'arrêt du tolvaptan chez les patients présentant une aggravation de leur insuffisance cardiaque (Ischémie cardiaque) - Dyspnée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sous-jacente (dyspnée) - Augmentation du risque de caillot sanguin et d'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant des maladies cardiaques (hypercoagulation, AVC) - Saignements gastro-intestinaux chez les patients souffrant de cirrhose - Lésion hépatique chez les patients hyponatrémiques - Sur la base d'observations sur l'animal, risque hypothétique de malformation chez les enfants à naître de mère ignorant leur grossesse pendant leur traitement par tolvaptan
Information manquante	- Informations limitées chez l'enfant - Informations limitées chez les femmes enceintes - Pas d'information chez les femmes allaitantes ou chez leurs enfants allaités pendant la prise de tolvaptan - Utilisation dans d'autres pathologies non-autorisées par les autorités de santé (utilisation hors-AMM) - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

► Données issues d'une étude observationnelle, post-autorisation de sécurité (PASS)

Dans le cadre du PGR, une étude de suivi de la tolérance a été demandée et réalisée.

Cette étude PASS multicentrique européenne (48 centres, 7 pays européens, aucun centre en France) a eu pour objectif de surveiller, documenter l'utilisation de SAMSCA dans la pratique médicale usuelle et de collecter des données de tolérance entre 2010 et 2013. Deux cents cinquante-deux patients (252) ont été inclus, ils avaient en moyenne 70,6 ans avec une parité homme/femme. La proportion de patients ayant arrêté l'étude a été élevée, 64,9%. La raison la plus fréquente d'arrêt était le décès (17,3%). L'étude a montré que SAMSCA était majoritairement utilisé dans son indication (95,6%). Toutefois, 11 prescriptions (0,8%) ont concerné des patients

sans hyponatrémie (hors AMM). La durée moyenne d'exposition au tolvaptan était de 139,4 jours. Les schémas posologiques utilisés étaient variables, la dose quotidienne maximale variait de 3,75 mg/jour à 60 mg/jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : correction rapide de l'hyponatrémie (47 patients, 18,7%), nausées (19 patients, 7,5%), infections urinaires (19 patients, 7,5%) et constipation (17 patients, 6,7%). Aucune lésion hépatique induite par le médicament n'a été observée. Selon le RCP, dans une étude post-autorisation de sécurité (PASS) sur le tolvaptan dans l'hyponatrémie secondaire au SIADH, plusieurs cas de troubles hépatiques et des transaminases élevées ont été observées. La fréquence de correction rapide de l'hyponatrémie a été supérieure dans cette étude (>10%, 18,7%) à celle mentionnée dans le RCP (entre 1 et 10%).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

010.5 Données d'utilisation

La spécialité SAMSCA n'a jamais été commercialisée en France. Des dérogations d'achats entre 2010 et 2011 ont été autorisées et ont concerné 154 boîtes de 15 mg et 81 boîtes de 30 mg de SAMSCA. Suite à la rupture de stock d'ALKONATREM, entre février 2014 et le 02 février 2018, selon les informations transmises par l'ANSM, 556 importations de SAMSCA ont été réalisées, 75 à 80% des boîtes importées ont été rétrocédées.

A titre indicatif, le volume de vente de SAMSCA en boîte de 10 comprimés dans les autres pays européens est précisé dans le tableau ci-après :

Tableau 1. Ventes SAMSCA en volume (boîtes de 10 comprimés) dans les principaux pays européens

	2013	2014	2015	2016	2017
Allemagne	9 238	11 622	14 117	17 793	19 735
Italie	1 023	1 593	1 525	2 828	3599
Espagne	3 374	4 413	6 720	8 883	10 045
Royaume-Uni	1 844	2 234	1 758	2 070	1 737
TOTAL	15 479	19 862	24 120	31 603	35 116

010.6 Résumé & discussion

L'évaluation initiale de la spécialité SAMSCA (tolvaptan), en juin 2010, s'est basée sur les résultats de 4 études cliniques ayant inclus des patients avec une hyponatrémie de causes diverses dont le SIADH. Aucun essai versus la désméclocycline qui était le comparateur cliniquement pertinent n'avait été fourni. Dans ces études, la supériorité du tolvaptan avait été démontrée versus placebo sur des critères biologiques uniquement (3 études) ; l'étude de morbi-mortalité (étude EVEREST) était non conclusive. Les incertitudes sur la tolérance notamment sur le risque d'AVC ischémique et les risques neurologiques liés à une correction trop rapide de la natrémie chez les patients les plus sévères (natrémie < 120 mEq/l) qui ont été exclus des études, avaient été pointées.

Compte-tenu de ces différents points, la Commission de la transparence avait conclu que « l'interprétation des résultats observés dans les études et le positionnement de SAMSCA dans la stratégie thérapeutique étaient délicats. »

Dans le cadre de cette nouvelle évaluation, le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique comparative versus traitement actif. Seule l'analyse intermédiaire d'une étude versus placebo portant sur 30 patients a été versée au dossier. Ces patients avaient une hyponatrémie modérée. Elle a confirmé la supériorité du tolvaptan par rapport au placebo en termes de proportion de patients ayant eu une correction du taux de natrémie ≥ 136 mmol/L, (paramètre biologique) à 14 jours : 94% versus 8%, $p < 0,001$. Néanmoins, aucune différence statistiquement significative entre

les deux groupes n'a été démontrée sur les paramètres cliniques évalués comme critères secondaires (état mental et durée d'hospitalisation). Comme l'ont relevé les auteurs de cette étude, les résultats sont de nature préliminaire, des études complémentaires démontrant que la correction de l'hyponatrémie entraîne des bénéfices cliniques en termes de morbi-mortalité sont nécessaires pour évaluer le bénéfice clinique du tolvaptan.

Le laboratoire a par ailleurs fourni des analyses post-hoc d'études déjà prises en compte par la Commission ainsi que des études observationnelles, rétrospectives pour la plupart, effectuées sur de faibles effectifs. Ces données ne sont pas de nature à apporter des éléments permettant de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité du tolvaptan.

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au tolvaptan ont été la soif, la sécheresse buccale et la pollakiurie. La correction trop rapide de l'hyponatrémie demeure une préoccupation majeure du traitement par tolvaptan et doit être mieux étudiée.

Discussion

Plusieurs limites peuvent être identifiées à l'étude randomisée versus placebo, en particulier :

- le faible effectif des patients inclus (30 patients analysés) exposant à un défaut de représentativité de la population étudiée ;
- la brièveté de la durée de suivi (45 jours) s'agissant d'hyponatrémie chronique ;
- le caractère non significatif des résultats sur les critères de jugement secondaires cliniques,
- l'analyse intermédiaire était spécifiée *a priori*, mais aucune gestion de la multiplicité n'a été effectuée ;
- l'arrêt prématuré de l'essai à l'occasion de l'analyse intermédiaire et la réalisation de l'analyse sur la population per protocole exposent à une éventuelle surestimation de la quantité d'effet du traitement sur le critère de jugement principal ;
- les critères de jugement secondaires de l'essai n'ont pas été hiérarchisés ;
- la pertinence au plan clinique de l'augmentation de la natrémie (critère de jugement principal biologique) n'est pas démontrée, la transposabilité limitée des résultats aux patients ayant une hyponatrémie sévère, la proportion importante d'arrêt de traitement sous tolvaptan (30%) principalement pour effets indésirables.

Au vu des données disponibles, il est attendu du tolvaptan une normalisation de la natrémie laquelle est supposée être accompagnée d'une disparition des signes cliniques associés. Toutefois, les données disponibles majoritairement de faible niveau de preuve ne permettent pas de lever les incertitudes identifiées par la Commission sur l'efficacité et la tolérance du tolvaptan et par conséquent de tirer de conclusion solide sur l'impact de SAMSCA sur la mortalité, la morbidité, la qualité de vie ou l'organisation du système des soins dans la prise en charge du SIADH.

En conséquence, SAMSCA apporte une réponse partielle au besoin médical identifié en particulier chez les patients symptomatiques et résistants à la restriction hydrique.

010.7 Programme d'études

Selon le PGR de SAMSCA²⁰, des études d'efficacité et de tolérance post AMM sont prévues.

Elles sont résumées dans le tableau ci- dessous :

N° de l'étude	Description	Date prévisionnelle de mise à disposition des résultats
PIP Protocole n°156-13-207	Etude pilote de phase IIIb multicentrique, randomisée, double aveugle, versus placebo – évaluant la sécurité, l'efficacité, et la pharmacocinétique de SAMSCA chez les enfants et adolescents atteints d'hyponatrémie euvolémique ou hypervolémique (8 patients planifiés)	Février 2017
PIP Protocole n°156-11-294	Etude de phase IIIb multicentrique – Etude de suivi (phase d'extension) évaluant la tolérance à long terme chez les enfants et adolescents atteints d'hyponatrémies euvolémiques ou hypervolémiques ayant participé à	Mai 2020

²⁰ Source PGR

	l'étude de SAMSCA (100 patients planifiés)	
PIP Protocole n°156-12-205	Etude de phase IV multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo chez les patients pédiatriques et adolescents atteints d'hyponatrémie	Non débutée avant que l'étude 156-13-207 soit clôturée

Un registre prospectif de suivi a été mis en place en Europe et aux USA afin d'obtenir les caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec une hyponatrémie euvolémique et hypervolémique. Une analyse des données a été publiée en 2017 et les résultats sont décrits à la rubrique 10.3.2.

A noter que d'autres études de surveillance post commercialisation ont été mises en place dans d'autres pays (Corée, Etats-Unis et certains pays européens, la France n'est pas concernée). Certaines sont en cours ou terminées.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge dépend de la sévérité de l'hyponatrémie et de son délai d'apparition.

Le traitement du SIADH comporte deux volets :

- l'identification et le traitement de la cause ;
- la correction de l'hyponatrémie elle-même, qui doit être progressive.

Pour les SIADH, la restriction hydrique est le traitement de référence.

La spécialité ALKONATREM (ex LEDERMYCINE) à base de déméclocycline n'a plus d'AMM en France et n'est disponible que via des importations à titre exceptionnel. Les autres traitements tels que l'urée et les diurétiques de l'anse non cités dans les recommandations européennes⁶, ne peuvent raisonnablement pas être proposés en routine.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le tolvaptan est le médicament qui a été le plus évalué dans des essais cliniques randomisés ayant inclus essentiellement des patients ayant une hyponatrémie modérée (> 125 mmol/L). Il a démontré son efficacité pour la correction de la natrémie. En revanche, il n'a pas apporté la preuve de son efficacité sur des critères cliniques pertinents tels que la qualité de vie, la durée d'hospitalisation, la mortalité.

Le tolvaptan est un traitement de l'hyponatrémie chronique secondaire à un SIADH en deuxième intention c'est à dire en cas de contre-indication ou d'échec (essentiellement en raison de la non-observance du patient) à la restriction hydrique. La Commission rappelle que le traitement par tolvaptan ne doit pas être instauré en cas d'hyponatrémie aiguë c'est-à-dire dans les 24 à 48 premières heures de prise en charge de l'hyponatrémie.

Elle préconise une surveillance et une réévaluation très régulières de l'intérêt de la poursuite du traitement. Enfin, elle souligne l'importance de la surveillance de la fonction hépatique au cours du traitement en raison de la toxicité hépatique en cas d'administration répétée.

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

012.1 Service Médical Rendu

► Le SIADH avec hyponatrémie chronique < 135 mEq/l et résistance à la restriction hydrique peut, dans les formes graves, mettre en jeu le pronostic vital.

► SAMSCA est un médicament à visée symptomatique.

► SAMSCA a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes d'augmentation de la natrémie chez des patients ayant une hyponatrémie secondaire à un SIADH, sans gain sur les critères de jugement cliniques pertinents (qualité de vie, mortalité, durée d'hospitalisation). Les nouvelles données fournies ne sont pas de nature à modifier le rapport efficacité/effets indésirables de SAMSCA qui reste important.

► Il s'agit d'un médicament de deuxième intention (contre-indication ou échec de la restriction hydrique) de la forme chronique de l'hyponatrémie secondaire à un SIADH.

► Il n'existe plus d'alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelle donnée pertinente, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : SAMSCA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du SIADH.

Compte tenu de ces éléments, la commission de la Transparence considère que le service médical rendu par SAMSCA est important dans le traitement de l'hyponatrémie chronique secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique uniquement en deuxième intention c'est-à-dire en cas de contre-indication ou d'échec de la restriction hydrique chez les patients adultes.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hyponatrémie chronique secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique uniquement en deuxième intention c'est-à-dire en cas de contre-indication ou d'échec de la restriction hydrique chez les patients adultes et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données disponibles ayant démontré la supériorité du tolvaptan par rapport au placebo sur la correction de la natrémie,
- l'absence de données démontrant son efficacité sur les critères de jugement cliniquement pertinents (mortalité, durée d'hospitalisation, qualité de vie),
- les risques liés à une correction trop rapide de la natrémie et la potentielle toxicité hépatique en cas d'administration réitérée,

- le besoin médical mal couvert en cas de contre-indication ou d'échec de la restriction hydrique compte tenu de l'existence d'alternatives médicamenteuses d'accessibilité difficile (uniquement via des importations à titre exceptionnel et transitoire), la Commission considère que SAMSCA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'hyponatrémie chronique secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

012.3 Population cible

La population cible de SAMSCA est représentée par les patients ayant une hyponatrémie (concentration sérique < 135 mEq/l) secondaire à un SIADH chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible (résistance ou non observance pour mauvaise tolérance).

En l'absence de données épidémiologiques précises relatives à ce syndrome rare, la population cible de SAMSCA est difficile à estimer. Celle-ci peut être approchée à partir de deux sources :

- les données d'importations de l'ANSM, entre février 2014 et février 2018 soit au cours d'une période de 4 ans, qui ont été d'environ 600 pour la spécialité SAMSCA et de 16 pour une spécialité à base de désméclocycline entre 2012 et 2018,
- les avis d'experts qui estiment que le nombre de patients concernés par un SIADH en France est faible et qu'au maximum 500 patients relèveraient d'un traitement par tolvaptan. Ces avis sont confortés par les données du registre international sur l'ensemble des hyponatrémies (non limité au SIADH) qui incluent plus de 3000 patients (GreenBerg et al 2015²¹).

Estimation

La population cible de SAMSCA serait au maximum de 600 patients (avis d'experts).

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²¹ Greenberg A et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. Kidney International.2015