Tolvaptan en hiponatremia secundaria a SIADH
Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica
HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Samsca®
Presentaciones: E/10 comp 15 y 30mg
Laboratorio: Otsuka
Precio adquisición: PVP+IVA: €. PVL+ IVA= €
Grupo Terapéutico: C03XA01: Antagonistas de la vasopresina

2.- Solicitud:

Dra. Sierra Corpas. Adjunto Sº Endocrino. Fecha solicitud: 6 octubre 2010

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

El SIADH (síndrome de secreción inadecuada de la hormona vasopresina) es una de las causas más frecuentes de hiponatremia. Actualmente los tratamientos convencionales para el SIADH no actúan sobre el receptor V2 de la vasopresina y son limitados, de eficacia variable con problemas de adherencia y tóxicos. Así, la restricción hídrica está asociada a un mal cumplimiento y no tiene la velocidad adecuada para manejar la hiponatremia sintomática. En este sentido, tolvaptán, el primer antagonista selectivo del receptor de vasopresina V_2, no peptídico y oralmente activo, viene a cubrir una necesidad médica no cubierta en el tratamiento de la hiponatremia y, en concreto, del SIADH.

Tolvaptan se comparó frente a restricción hídrica en un estudio fase II multicéntrico y demostró elevar las concentraciones de sodio plasmático de forma significativamente superior a la terapia con restricción hídrica. También resultó superior en el tiempo de normalización de la concentración sérica del sodio. Por otro lado, la solución salina hipertónica se utiliza en correcciones rápidas de sodio en pacientes con síntomas graves, pero requiere de cálculos complejos, lo que le hace difícil de administrar.

Además ha demostrado acortamiento de la estancia hospitalaria.

Por otra parte, se ha demostrado también que la hiponatremia en sí misma es un factor que contribuye a una mayor mortalidad y que el tratamiento inadecuado de la misma está asociado a peores resultados. Teniendo en cuenta que la restricción hídrica es, a menudo, insuficiente para revertir la hiponatremia y normalmente demasiado lenta para manejar los síntomas el papel de tolvaptán, que específicamente trata la patofisiología subyacente al SIADH, puede ser muy prometedor.

Por tanto aporta mejoras en eficacia, seguridad, adherencia y otros beneficios relacionados como el acortamiento de la estancia hospitalaria y con el manejo de estos pacientes.

3.2.-Resumen del informe

Tolvaptán es un antagonista oral del receptor de vasopresina V2 que induce el aclaramiento de agua sin provocar depleción de electrolitos (acuarético). Este mecanismo de ación es novedoso para el tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadcuada de hormona antidiurética (SIADH), que es la indicación aprobada y que se evaluará.

Los resultados de los ensayos clínicos SALT-1 y 2 indican una mejor respuesta en la recuperación de sodio frente a placebo, durante los 30 días que duró el estudio.

No obstante en los ensayos SALT 1y 2 encontramos algunas limitaciones a tener en cuenta:

-No se incluyeron pacientes con hiponatremia secundaria a otras causas. También se excluyeron aquellos pacientes con concentración de sodio <120mmol/L

-A menos que se resuelva la causa originaria de la hiponatremia, ésta reaparece al suspender el tratamiento. Por tanto quedaría por conocer si tolvaptán mejora el pronóstico en general.

-El fármaco presenta un coste diario alto.

En global, presenta una mayor y más rápida corrección de la hiponatremia, por lo que puede ser una opción de tratamiento en la hiponatremia secundaria a SIADH, pero dadas las limitaciones encontradas en los estudios SALT, para su aprobación se establece un protocolo que especifica el perfil de pacientes que se tratarán con tolvaptán, indicando además un número de pacientes/año aproximado que se tratarán y el seguimiento previsto para ellos.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:
AGEMED: Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Mecanismo de acción.
Antagonismo selectivo del receptor de Vasopresina V_2 con una afinidad superior que la vasopresina natural. Provoca excreción urinaria que da lugar a un aumento de la acuaresis, reducción de la osmolalidad urinaria y aumento de la natremia.

Posología, forma de preparación y administración.
El tratamiento debe iniciarse en el hospital debido a la necesidad de realizar una fase de ajuste de la dosis que requiere una estrecha monitorización del sodio sérico y del estado volémico.
Se inicia a una dosis de 15 mg una vez al día. La dosis podría incrementarse hasta un máximo de 60 mg. una vez al día según sea tolerada para conseguir el nivel deseado de sodio sérico. Durante el ajuste de la dosis, se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes.
Se espera que el tratamiento con tolvaptán continúe hasta que la enfermedad subyacente haya sido tratada adecuadamente o hasta el momento en que la hiponatremia haya dejado de ser un problema clínico.

4.4 Farmacocinética.
Después de la administración oral, tolvaptán es absorbido rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas 2 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de tolvaptán es de aproximadamente un 56%. La coadministración con alimentos no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas.
Tolvaptán es ampliamente metabolizado por el hígado. Menos de un 1% del principio activo inalterado se excreta sin cambios en la orina.
Tolvaptán tiene una farmacocinética lineal para dosis de 15 a 60 mg.
La depuración de tolvaptán no se vio afectada de forma significativa por la edad.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en la indicación solicitada:
Se dispone de dos ensayos clínicos pivotales (SALT-1 Y SALT-2) con un total de 448 pacientes con hiponatremia euvolémica o hipervolémica producida por distintas causas subyacentes entre ellas SIADH.

Ensayos clínicos pivotales SALT-1 y SALT-2. ***Referencia: NEJM Volume 355: 2.099-2.112. November 16, 2.006 Number 20***
Breve descripción de los ensayos: 448 pacientes aleatorizados en dos ensayos en fase III multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo. **Características de los pacientes:** **Criterios de inclusión:** >18 años, con hiponatremia <135 mEq/L normo o hipervolémica (se consideró valor normal de Na^+ >135 mEq/L, hiponatremia leve de 130-135 mEq/L, y que al menos el 50 % de los pacientes de cada grupo tuvieran criterios de hiponatremia severa <130 mEq/L) secundaria a IC crónica (30,2%), cirrosis (27,06%) o SIADH (42,2%). **Criterios de exclusión:** Pacientes con polidipsia psicógena, traumatismo craneal, estados post-operatorios, hipotiroidismo no controlado o insuficiencia suprarrenal, cualquier otra causa de hiponatremia asociada con el uso de medicamentos que podían retirarse con seguridad, cirugía cardiaca reciente, infarto de miocardio, taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular, angina grave, accidente cerebrovascular, presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, presión venosa central de menos de 5 cm H2O, presión capilar pulmonar de menos de 5 mmHg, creatinina >3,5 mg/dl, una puntuación de Child-Pugh >10 (salvo aprobación del supervisor médico del estudio), Na^+ <120 mEq/L con deterioro neurológico, hipertensión pulmonar severa, obstrucción del tracto urinario, diabetes mellitus no controlada, enfermedad neurológica progresiva o pacientes con pocas posibilidades de supervivencia a corto plazo. **Tratamientos:** • Tolvaptan 15-60 mg una vez al día. • 1 pastilla diaria de placebo.

Otras consideraciones:

- No se permitió el uso de demeclociclina, cloruro de litio o de urea.
- El tratamiento se administró durante 30 días.
- No fue obligatoria la restricción de líquidos en el brazo de Tolvaptán.
- Los pacientes fueron evaluados en la visita basal, 8 horas después de la administración de la medicación en estudio, y posteriormente, los días 2,3,4,11,18,25,30 y 37.
- Los pacientes se estratificaron según el grado de hiponatremia (leve o grave) y de presencia de IC.
- En el análisis basal de los grupos no hubo diferencias importantes en ambos estudios, excepto en una diferencia significativa en la talla en el SALT-1.

Resultados de eficacia: Variables principales.

Variables	***Pacientes***	***Tolvaptán (SALT-1) N=102***	***Placebo (SALT-1) N=103***	***Tolvaptán (SALT-2) N=123***	***Placebo (SALT-2) N=120***
Cambio en el promedio diario del AUC de la concentración de Na^+ sérico desde la visita basal hasta el día 4.	*Todos*	*3,62 ± 2,68*	*0,25 ± 2,08*	*4,33 ± 2,87*	*0,42 ± 2,56*
	Hiponatremia leve	*2,52 ± 1,95*	*-0,32 ± 2,27*	*3,59 ± 2,34*	*0,18 ± 2,01*
	Hiponatremia severa	*4,56 ± 2,88*	*0,76 ± 1,77*	*5,06 ± 3,16*	*0,70 ± 2,99*
Cambio en el promedio diario del AUC de la concentración de Na^+ sérico desde la visita basal hasta el día 30.	*Todos*	*6,22 ± 4,10*	*1,66 ± 3,59*	*6,20 ± 3,92*	*1,84 ± 3,83*
	Hiponatremia leve	*3,87 ± 3,01*	*0,68 ± 2,78*	*4,68 ± 2,91*	*0,94 ± 2,89*
	Hiponatremia severa	*8,24 ± 3,84*	*2,54 ± 4,01*	*7,60 ± 4,31*	*2,72 ± 4,41*

**En todos los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas.*

Resultados de eficacia: Variables secundarias.

Cambios absolutos en el Na^+ sérico mEq/L.	*Niveles basales*	*128,5 ± 4,5*	*128,7 ± 4,1*	*129,0 ± 3,5*	*128,9 ± 4,5*
	Media día 4	*133,9 ± 4,8*	*129,7 ± 4,9*	*135,3 ± 3,6*	*129,6 ± 5,2*
	Media día 30	*135,7 ± 5,0*	*131,0 ± 6,2*	*135,9 ± 5,9*	*131,5 ± 5,7*

**En todos los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas.*

Limitaciones del Ensayo.

- Corto tiempo de tratamiento (30 días) y seguimiento posterior (7 días), lo que impide conocer los efectos a largo plazo de morbilidad y mortalidad.
- No se tienen datos globales de los dos ensayos.
- Un 24% de pacientes de los grupos de tolvaptán y un 31% de los grupos de placebo no completaron el ensayo hasta los 30 días de tratamiento. Más de un tercio de estas retiradas ocurrieron por razones distintas a reacciones adversas o muerte.
- Los propios criterios de exclusión limitarán la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica.
- Los ensayos fueron patrocinados por la compañía fabricante del tolvaptán. Seis de los siete autores manifiestan haber sido consultores, recibido honorarios o trabajar en la empresa fabricante del medicamento.

Análisis de subgrupos:

Se realizó un análisis por subgrupos, cuyos resultados conocemos a través del informe EPAR. Las mayores diferencias entre tolvaptán y placebo se observaron en el subgrupo de pacientes con SIADH.

Cambios en el sodio sérico según la etiología						
Visita	Grupo de tratamiento	N	Media (SD)	Efecto estimado del tratamiento	IC 95%	p
Pacientes con SIADH						
Hasta el día 4	Tolvaptán	85	4,76 (2,81)	4,70	3,93-5,47	<0,0001
	Placebo	88	0,19 (2,62)			
Hasta el día 30	Tolvaptán	85	7,42 (3,75)	6,15	5,19-7,11	<0,0001
	Placebo	88	1,53 (3,55)			

Pacientes con Insuficiencia cardiaca						
Hasta el día 4	Tolvaptán	65	3,52 (2,97)	2,98	2,12-3,85	<0,0001
	Placebo	61	0,51 (1,99)			
Hasta el día 30	Tolvaptán	65	6,58 (4,12)	4,05	2,75-5,35	<0,0001
	Placebo	61	2,38 (4,21)			
Pacientes con Cirrosis						
Hasta el día 4	Tolvaptán	63	3,50(2,41)	3,15	2,32-3,99	<0,0001
	Placebo	54	0,42 (2,32)			
Hasta el día 30	Tolvaptán	63	4,18 (3,40)	2,83	1,65-4,01	<0,0001
	Placebo	54	1,46 (3,37)			

5.2.-Evaluación de fuentes secundarias

Revista Prescrire. En el número 109 (mes de octubre de 2010) la revisión que publican concluye que no hay evidencia de eficacia en el SIADH frente a demeclociclina o incluso placebo. Os efectos adversos fueron moderados, aunque no pueden descartarse efectos adversos graves raros. La califica como Nada Nuevo.

Informe Génesis de la SEFH. La propuesta de los autores del informe es que no se incluya en la guía farmacoterapéutica (GFT) del hospital, debido a la insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/ seguridad en comparación con el tratamiento actual (restricción hídrica). Sin embargo, al mismo tiempo indica que para los pacientes con hiponatremia crónica moderada/grave (<125mEq/L), secundaria a SIADH, con síntomas clínicos (náuseas, confusión o desorientación atribuibles a la hiponatremia) refractarios restricción hídrica y tratamientos habituales, podría solicitarse individualmente el uso de tolvaptán, siguiendo el circuito para medicamentos no incluidos en la GFT.

Informe del Hospital Valle Hebrón. Propone su no inclusión en la guía del hospital por una relación desfavorable coste/beneficio. Para valorar la inclusión indica quela solicitud debería haber previsto un protocolo de uso con criterios explícitos de inclusión de pacientes y criterios de retirada

London New Drugs Group. Realizan una evaluación crítica de los ensayos SALT-1 y SALT-2 y del ensayo de tolvaptán vs. restricción hídrica.
Concluyen los siguientes posibles beneficios y desventajas:
- Posibles beneficios de tolvaptán:
    - Es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH.
    - La hiponatremia se corrige con mayor rapidez con tolvaptán que con restricción de líquidos, aunque los efectos disminuyen una vez que se interrumpe el tratamiento con tolvaptán, a menos que la causa subyacente de la hiponatremia se haya resuelto. El tratamiento con tolvaptán debe ser interrumpido a intervalos con el fin reevaluar la necesidad de continuar con el mismo.
- Posibles desventajas de tolvaptán:
    - Sesgos de los ensayos pivotales SALT
    - El tratamiento con tolvaptán debe iniciarse en el hospital

Se desconoce si tolvaptán mejora el pronóstico global de la enfermedad.

6.- Evaluación de la seguridad

Reacciones adversas
El perfil de reacciones adversas de tolvaptán deriva del propio mecanismo de acción (bloqueo de ® V_2). Las más frecuentes son sed, xerostomía y polaquiuria, que se producen en un 18 %, 9 % y 6 % de los pacientes respectivamente.

En los ensayos clínicos SALT1 y 2, el perfil de acontecimientos adversos fueron similares en tolvaptán y placebo. Lo más frecuentes asociados al uso de tolvaptán fueron sed y xerostomía. Se produjeron 11 acontecimientos graves en 8 pacientes tratados con tolvaptán y 15 en 10 pacientes con placebo. 8 pacientes en cada brazo se retiraron por acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Se observaron tasas excesivas de corrección de sodio en 4/223 pacientes (1.8%) en el grupo de tolvaptán en las primeras 24h del estudio. Además en 4 pacientes (1.8%) se superó la concentración máxima permitida de 146mmol/l. En estos pacientes el investigador suspendió el tratamiento posterior o redujo la dosis siguiente, o incrementó la ingesta de líquido del paciente.

Ensayos clínicos pivotales SALT-1 y SALT-2. Análisis de seguridad. ***Referencia: NEJM Volume 355: 2.099-2.112. November 16, 2.006 Number 20***				
Resultados de seguridad				
Variables	***Tolvaptán (SALT-1) N=100***	***Placebo (SALT-1) N=101***	***Tolvaptán (SALT-2) N=123***	***Placebo (SALT-2) N=119***
Total de pacientes y días expuestos	2.669	2.292	3.228	3.055
EA por cualquier causa	88 (88%)	83 (82%)	91 (74%)	85 (71%)
AAG	31 (31%)	35 (34%)	33 (27%)	30 (25%)
Retiradas debido a EA	9 (9%)	17 (17%)	14 (11%)	9 (8%)
Eventos adversos potencialmente relacionados con el estudio	50 (50%)	34 (34%)	42 (34%)	29 (24%)
AA graves potencialmente relacionados con el estudio	2 (2%)	6 (6%)	6 (5%)	4 (3%)
Retiradas debido a AA potencialmente relacionados con el estudio	4 (4%)	7 (7%)	4 (3%)	1 (1%)

Resultados de seguridad: Reacciones adversas.		
	Grupo del Tolvaptán	**Grupo Placebo**
Ascitis	14 (6%)	13 (6%)
Estreñimiento	16 (7%)	4 (2%)
Diarrea	12 (5%)	12 (6%)
Sequedad de boca	28 (13%)	9 (4%)
Náuseas	18 (8%)	13 (6%)
Vómitos	7 (3%)	19 (9%)
Fatiga	12 (5%)	11 (5%)
Edema periférico	16 (7%)	15 (7%)
Sed	32 (14%)	10 (5%)
Debilidad	21 (9%)	10 (5%)

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Presentación	**Coste envase (10 comp) (PVL+IVA)**	**Precio unitario (PVL)**	**Coste diario tratamiento a dosis de 15/30 mg**	**Coste semana a dosis de 15/30 mg**	**Coste diario a dosis de 45/60 mg**	**Coste semana a dosis de 45/60 mg**
SAMSCA® 15 mg	780 Euros	78 €	78 €	546 €	176 €	1232 €
SAMSCA® 30 mg	780 Euros	78 €				

El impacto a nivel hospitalario, la dosis de 15mg y 45mg se podrían conseguir del fraccionamiento de la de 30mg, disminuyendo el coste a la mitad en la de 15mg (39 €) y a 117€ la de 45mg.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

Tolvaptán ha demostrado frente a placebo mejorar en mayor medida y más rápido la recuperación de la hiponatremia secundaria a SIADH, la estancia hospitalaria y la reducción de la morbilidad asociada a hiponatremia.
Como limitaciones presenta ausencia de datos de mortalidad y pronóstico del tratamiento y su empleo en pacientes con concentraciones de sodio por debajo de 120mmol/L. En caso de no

corregir la causa primaria de la hiponatremia, la suspensión de tolvaptán provoca de nuevo la aparición de hiponatremia.

Los efectos adversos más frecuentes son sed, xerostomía y polaquiuria, que se producen en un 18 %, 9 % y 6 % de los pacientes respectivamente. En los ensayos clínicos el perfil de acontecimientos adversos fueron similares en tolvaptán y placebo

El coste es elevado teniendo en cuenta que la alternativa sería la restricción de fluidos o la administración de salino hipertónico. El impacto depende del número de pacientes candidatos a tratamiento y el número de días previsible de tratamiento.

El protocolo propuesto por la Dra. Corpas estima en 1-2 pacientes/mes y los criterios de inclusión serían:

1) Diagnóstico de hiponatremia moderada o grave por SIADH confirmada que cumpla los siguientes criterios:
   - Euvolemia
   - Sodio en sangre inferior a 130mg/dl (hiponatremia moderada)
   - Sodio en orina >40mmol/l
   - Osmolalidad plasmática baja (<275mOsm/kg) y osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada (>100mOsmol/kg)

2) Descartar otras causas de hiponatremia:
   - Hipervolémica (cirrosis, insuf. Cardíaca, ausencia de edema o ascitis)
   - Seudohiponatremia (exceso de lípidos, proteínas o glucosa)
   - Hipovolémica
   - Hiponatremia asociada a insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo no controlados

Normas de utilización:
Se utilizará a dosis crecientes empezando por 15mg una vez al día, la dosis puede incrementarse a intervalos de 24horas hasta 30mg/día y después hasta 60mg/día hasta alcanzar la normonatremia (sodio sérico>135mg/dl).

- La dosis máxima permitida diaria es de 60mg/día
- Se controlará la natremia diariamente durante los días en que se incrementa la dosis
- No es obligatoria la restricción hídrica
- La natremia no debería incrementarse demasiado rápido (>12mmol/l en 24 horas) y si es así se suspenderá el tratamiento e incluso se valorará la administración de suero hipotónico

La CFT acuerda incluirlo como Uso Restringido, incorporando al protocolo de la Dra. Corpas la necesidad de haber sido refractario a la restricción hídrica.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Samsca®. Ficha técnica. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000980/WC500048716.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR). Semsca®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000980/WC500048713.pdf
3. VerbalisJG, GoldsmithSR, GreenbergA, SchierRW, SternsRH. Hyponatremia treatment guidelines 2007:expert panel recommendations.AmJMed.2007;120(11Supl1):S1–21.
4. Schrier RW, GrossP, GheorghiadeM, BerlT,V erbalisJG, Czerwiec FS, etal. Tolvaptan,a selective oral vasopressinV2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med.2006; 355: 2099–11.
5. New Products. Tolvaptan: no evidence of efficacy in SIADH. Prescrire International 2010; 19 (109): 197-200.
6. Informe GENESIS SEFH. Tolvaptan en hiponatremia secundaria a IC, SIADH y CIRROSIS.
7. Tolvaptan. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. Sept 2009

Fecha de aprobación de este informe por la CFT: 27 de enero de 2011