

**RICHIESTA DI INSERIMENTO DI UN NUOVO FARMACO
O DI NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA
NEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE**

1 FARMACO PROPOSTO:

Denominazione e principio attivo: Samsca® (Tolvaptan o OPC-41061)

Forma farmaceutica e via di somministrazione: Compresse per uso orale

Dosaggio: 15 mg e 30 mg

Posologia:

Il trattamento con tolvaptan deve essere iniziato a una dose di 15 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata fino a un massimo di 60 mg una volta al giorno, in base alla tollerabilità, per raggiungere il livello desiderato di sodio.

Proposto per l'inserimento in PTR:

Nuovo farmaco

Nuova indicazione

2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

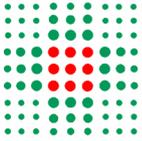
1) Indicazioni terapeutiche registrate per cui si propone l'inserimento del farmaco¹

Trattamento di pazienti adulti con iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

2) Tipo di registrazione (N, M, PD, EMA):

AIC	039551039
AZIENDA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
CLASSE	C
RICETTA	RR - medicinale soggetto a prescrizione medica
ATC	C03XA01 - Tolvaptan
PRINCIPIO ATTIVO	tolvaptan
GRUPPO TERAP.	Diuretici (C03XA - Antagonisti della vasopressina)
PREZZO (10 compresse da 15 o 30 mg)	€ 1936,00 (ex-factory: € 880,00)
Monitoraggio Intensivo	Sì
Codice EMEA	EU/1/09/539/001 (15 mg) EU/1/09/539/003 (30 mg)
Data di prima commercializzazione	17/09/2010
DDD	orale 30 milligrammi
Tipo di Registrazione	Specialità medicinale con registrazione europea

¹ In USA: *Hypervolaemic or euvoalaemic hyponatraemia (serum sodium <125 mmol/L [mEq/L] or less marked hyponatraemia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction), including patients with heart failure, cirrhosis and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)*



3 MOTIVAZIONE ALLA RICHIESTA:

1) **Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco proposto con inquadramento sintetico della patologia di interesse**

In generale si parla di:

- normale sodiemia: quando si ha una concentrazione di sodio nel plasma compresa tra 135-144 mmol/l
- iponatremia: quando si ha una concentrazione di sodio nel plasma <135 mmol/l. Questa è la più comune alterazione elettrolitica riscontrata nella pratica clinica. Si manifesta nel 15-30% dei pazienti ospedalizzati ed è associata a un incremento della morbilità e della mortalità.
- iponatremia lieve quando la concentrazione di sodio è compresa tra 135 e 130 mmol/l. Pur essendo generalmente asintomatica, è stata associata ad un aumento di deficit dell'attenzione, instabilità nel camminare, oltre ad un aumento nella frequenza delle cadute e delle fratture.
- iponatremia di grado severo: quando i livelli di sodio sono <125 mmol/l ed è caratterizzata da una sintomatologia neuropsichiatrica dovuta all'edema cerebrale provocato dall'ipotonicità plasmatica, che può aggravarsi fino a portare a coma, depressione respiratoria e morte.

L'iponatremia si riscontra comunemente nei pazienti ospedalizzati ed è un predittore ben noto di elevata mortalità specie in pazienti affetti da cirrosi, insufficienza cardiaca e disturbi neurologici.

L'iponatremia può inoltre essere classificata in:

- iponatremia ipovolemica che può essere causata da perdite renali o extrarenali che provocano perdita di acqua e in particolare di sodio;
- iponatremia ipervolemica dovuta a sindromi croniche quali la cirrosi epatica e lo scompenso cardiaco;
- iponatremia euvolemica causata principalmente da deficienza di glucocorticoidi, dall'ipotiroidismo e dalla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (o SIADH) è caratterizzata da un aumento patologico della secrezione dell'ormone antidiuretico (ADH-vasopressina) o da una esagerata risposta nei confronti di questo ormone con ritenzione d'acqua e iponatremia da diluizione.

Dal punto di vista eziologico, si distinguono diverse forme di SIADH in cui vi può essere:

- una causa ipofisaria
- malattie del SNC (meningite, accidenti cerebro-vascolari, emorragie, Guillain-Barré)
- malattie infiammatorie e/o infettive polmonari [TBC polmonare, fibrosi cistica, empiema (raccolta di pus in una qualunque cavità corporea)]
- più frequenti sono le forme para-neoplastiche, legate al Ca polmonare a piccole cellule (80%) o a mesoteliomi, linfomi, Ca della vescica, del duodeno e del pancreas.
- un'origine iatrogena (antidepressivi triciclici, ciclofosfamide e/o isofosfamide, vinblastina, narcotici e di alcuni antiemetici come il valproato).

La vasopressina attiva i recettori V2 presenti sulle cellule del dotto collettore dei tubuli renali e stimolando il riassorbimento di acqua contribuisce a regolare la quota d'acqua escreta dai reni e quindi la quantità di acqua presente nell'organismo.

In circostanze normali, la secrezione di vasopressina è stimolata da un aumento dell'osmolarità plasmatica e/o da una riduzione del volume ematico e, al contrario, cessa quando l'osmolarità del plasma arriva a essere < 275 mOsm/kg.

Nella SIADH, nonostante una ipo-osmolarità, non si interrompe il rilascio di ADH e ciò determina la ritenzione di acqua.

L'iponatremia è il dato laboratoristico che caratterizza la sindrome e le manifestazioni cliniche del paziente con SIADH sono relate alla severità dell'iponatremia ed alla velocità con cui si instaura il deficit di sodio.



Recentemente, per la correzione dell'iponatremia, sono stati approvati 2 farmaci² della classe dei Vaptani, di cui solo il Tolvaptan in Europa e solo per la sindrome da inappropriata secrezione di ADH.

I vaptani che agiscono in modo selettivo sui recettori V2 bloccando il legame della vasopressina con i recettori presenti sulle cellule principali dei dotti collettori, provocano l'inserzione dell'acquaporina 2 con conseguente riduzione del riassorbimento di acqua libera (azione acquaretica), aumento del volume urinario e di conseguenza aumento della concentrazione di sodio.

Tolvaptan era stato sottoposto all'EMA anche per il peggioramento dello scompenso cardiaco in aggiunta alla terapia standard, ma la richiesta di autorizzazione per questa indicazione è stata successivamente ritirata dallo Sponsor per l'assenza di benefici nel lungo termine.

2) Standard di trattamento

Di fatto non esiste una terapia farmacologica standard per pazienti con SIADH.

Il trattamento di scelta per correggere l'iponatremia ipervolemica ed euvolemica è rappresentato:

- dalla cura della patologia sottostante;
- **dall'infusione di soluzioni saline ipertoniche;**
- dalla **restrizione dell'assunzione di liquidi** giornalieri per assicurare un bilancio idrico negativo.

Qualora ciò non fosse sufficiente, i pazienti possono venir trattati con demeclociclina (farmaco estero, dichiarato abbandonato per la sua tossicità renale ed epatica), litio o furosemide (questi ultimi come utilizzo fuori indicazione).

L'incremento della sodiemia deve avvenire lentamente per evitare danni neurologici irreversibili, infatti una correzione troppo rapida dei valori di Na si accompagna al rischio di mielinolisi pontina ed extra-pontina.

3) Vantaggi del nuovo farmaco rispetto allo standard di trattamento

I richiedenti dichiarano tra i possibili vantaggi: riduzione della mortalità, riduzione delle cadute (da ipotensione) e delle possibili fratture.

Viene segnalata inoltre la riduzione della durata della degenza, infatti il farmaco dopo l'iniziale trattamento in regime di ricovero, può essere assunto a domicilio a differenza delle soluzioni saline ipertoniche che possono essere somministrate in ambito esclusivamente ospedaliero.

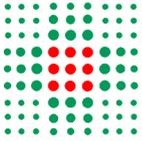
4) Evidenze disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica

Le evidenze disponibili per il tolvaptan nell'iponatremia da SIADH, sono legate a:

- 3 studi di fase II
- 4 studi di fase III

Vedasi riassunto delle evidenze (fase III) in allegato 1.

² FDA indications: Vaprisol® (conivaptan) to raise serum sodium in hospitalized patients with euvolemic and hypervolemic hyponatremia. - Samsca® (tolvaptan) for the treatment of clinically significant euvolemic or hypervolemic hyponatremia (serum sodium <125 mmol/L or less marked hyponatremia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction), including patients with heart failure, cirrhosis, and SIADH.



SALT-1 and SALT-2 (5)

In fase pre-registrativa, l'efficacia di tolvaptan nel trattamento dei pazienti con iponatriemia euvolemici o ipervolemici secondaria a scompenso cardiaco (30,2%), cirrosi epatica (27,6%), SIADH (24,5%) o altre cause (17,6%), è stata valutata principalmente in due RCT (SALT-1 e SALT-2) pubblicati in un unico articolo (1).

Pazienti con Na <120 mmol/l, sintomi neurologici o iponatriemia dovuta a cause transitorie sono stati esclusi dallo studio.

I soggetti arruolati sono stati randomizzati a ricevere tolvaptan 15 mg/die (aumentabile a 60 mg nei primi 4 giorni) o placebo per 30 giorni; farmaci concomitanti per il trattamento dell'iponatriemia non erano permessi, la restrizione di fluidi durante lo studio era a discrezione del medico, ma non obbligatoria; ai pazienti in trattamento con diuretici era permesso di mantenerli.

I due end point primari erano la variazione della concentrazione media giornaliera di sodio (espressa come AUC) dopo 4 e dopo 30 giorni rispetto al basale; che è aumentata significativamente con tolvaptan in entrambe le rilevazioni. Tale risultato si è rilevato anche nel sottogruppo con SIADH (giorno 4: 5,28±3,35 vs 0,47±2,81 e giorno 30: 8,07±4,55 vs 1,89±4,13 p<0,0001). Nella settimana di follow up dopo la sospensione del farmaco si è osservato un declino dei livelli sierici di sodio in entrambi i gruppi, senza differenze statisticamente significative.

La pubblicazione non riporta alcun dato relativo all'efficacia nelle diverse eziologie di iponatriemia, ma ciò non era stato pianificato.

Circa un quarto dei pazienti trattati con tolvaptan e un terzo di quelli trattati con placebo sono usciti prematuramente dallo studio. Tra gli end point secondari era prevista la valutazione dello stato di salute misurato attraverso la scala SF-12a dopo 30 giorni di trattamento. Il punteggio ottenuto nella valutazione dello stato fisico non differiva significativamente tra i due gruppi in nessuno degli studi, mentre quello relativo alla funzionalità mentale mostrava miglioramenti significativi nell'analisi combinata e nel SALT-1 ma non nel SALT-2 (p=ns). Nella sottopopolazione con SIADH il punteggio della scala SF-12 per lo stato fisico aumentava in maniera significativa nel gruppo trattato con tolvaptan rispetto al placebo, mentre per lo stato mentale si è osservato un miglioramento, ma senza significatività statistica.

Lo score del Mental Component Summary è risultato inoltre significativamente migliore nell'analisi combinata del sottogruppo con iponatriemia marcata.

Tra i trattati con tolvaptan, sia nel SALT-1 che nel SALT-2, si è osservata una minore assunzione di fluidi rispetto ai trattati con placebo, benchè la differenza non fosse significativa.

SALTWATER (5):

La sicurezza e l'efficacia di tolvaptan sono state valutate anche nello studio SALTWATER (2), studio di estensione in aperto fino a 4 anni degli studi SALT-1 e 2, in cui sono stati arruolati a tolvaptan 111 dei 325 pazienti (34%) che avevano completato i due studi. Circa il 58% dei pazienti ha abbandonato prematuramente lo studio, ed il tempo medio di follow-up è stato di 701 giorni. L'analisi dell'efficacia (obiettivo secondario) ha mostrato che dopo due settimane di trattamento, il sodio aveva raggiunto livelli normali (>135 mmol/L) mantenendoli per tutta la durata dello studio. Tra i pazienti con cirrosi, tuttavia, la percentuale di normalizzazione è stata inferiore.

Altri studi:

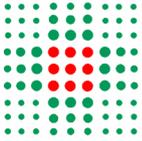
- Altri dati sono stati ottenuti da uno studio in aperto randomizzato di fase III (3) condotto per valutare l'efficacia di tolvaptan (10 mg/die con aggiustamenti fino a 60 mg/die) senza restrizione di liquidi confrontato a placebo con restrizione di liquidi. Rispetto al numero inizialmente pianificato (75) i pazienti randomizzati sono stati solo 28, e presentavano iponatriemia euvolemica di varia origine. Hanno terminato lo studio solo 6 pazienti nel braccio sperimentale e solo 2 in quello di controllo.

L'interpretazione dei dati che potrebbe far pensare ad una maggiore efficacia del trattamento sperimentale rispetto al placebo+ restrizione di liquidi, è limitata dalla ridotta dimensione del campione e dal follow-up a breve termine.

Studi in corso:

Attualmente sono in corso con tolvaptan diversi studi di fase II e III in pazienti con iponatriemia (vedasi allegato 2: OsSC (https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/cgi-bin/ricerca_sperim_keyword) e allegato 3: <http://clinicaltrials.gov>).

Tra gli altri si ricordano:



- lo studio SALACIA (10) “Effects of Tolvaptan vs Fluid Restriction in Hospitalized Subjects With Dilutional Hyponatremia”: è un RCT in corso su 400 pazienti ricoverati con iponatremia iper/euolemica ($Na < 130$ mmol/L) per valutare l'effetto di tolvaptan senza restrizione di fluidi rispetto al placebo con restrizione di fluidi ma il suo end-point è surrogato (tempo di ospedalizzazione) e valuta la riduzione della durata dell'ospedalizzazione e i sintomi dell'iponatremia nei pazienti ospedalizzati.
- lo studio INSERT (9,10) “Studio pilota per valutare l'incidenza di iponatremia nei pazienti ospedalizzati e per esplorare l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di tolvaptan nella pratica clinica” è promosso dall'Istituto Mario Negri è controllato, randomizzato, in aperto a Gruppi paralleli monocentrico su 100 soggetti con iponatremia non dovuta ad artefatti in condizioni di eu- o ipervolemia, definita come rilevazione di valori di sodio nel sangue < 135 mEq/L in almeno due misurazioni consecutive. Gli obiettivi secondari sono: Paragonare nei due gruppi di trattamento:
 - La percentuale dei soggetti che raggiungono la normonatremia e le variazioni assolute nei livelli di sodio nel sangue rispetto al basale al momento della dimissione, alle 8 ore, a 1,2,3 e 10 giorni e a 1,2,4 e 6 mesi dopo la randomizzazione
 - Il tempo in cui si normalizzano i livelli di sodio nel sangue (sodio nel sangue > 135 mEq/L) confermati in almeno due valutazioni consecutive
 - Durata della restrizione idrica, uso di soluzione salina ipertonica per rescue therapy, tempo di reintroduzione del diuretico, durata dell'ospedalizzazione, incidenza di riospedalizzazione
 - Rapporto costo-efficacia
 - Qualità della vita

Entrambi gli studi termineranno nel 2012.

5) **Eventuali criteri di inclusione ed esclusione dal trattamento con il farmaco proposto**

Criteri di inclusione: *soggetti con SIADH*

Criteri di esclusione: *soggetti che richiedono una rapida riduzione del Na sierico*

6) **Profilo di sicurezza del farmaco**

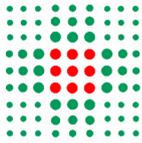
Il rischio maggiore legato alla sicurezza del tolvaptan è rappresentato dalla sua teratogenicità osservata negli studi preclinici.

I principali effetti collaterali rilevati sono stati: sete (18%), secchezza delle fauci (8,5%) e pollachiuria (5,4%), poliuria (3,3%) fatica (2,3%), tachicardia ventricolare (0,9%). Sono stati osservati inoltre ipernatremia, ipoglicemia, iperuricemia, sincope, capogiri.

Il trattamento con tolvaptan aumenta i livelli sierici di sodio, che rappresenta l'effetto terapeutico voluto. Tuttavia, si sono avute segnalazioni di sequele neurologiche in pazienti nei quali la correzione dei livelli sierici di sodio ha superato la velocità consigliata. Tolvaptan infatti non deve essere utilizzato qualora sia richiesta una rapida correzione dei livelli di sodio nel siero.

A tal proposito, il 27 marzo 2012 è stata pubblicata una nota informativa importante concordata con l'EMA e l'AIFA in merito al rischio di un aumento troppo rapido dei livelli sierici di sodio durante l'uso di tolvaptan e di come minimizzare il rischio, in quanto:

- L'aumento troppo rapido dei livelli sierici di sodio può essere pericoloso e può causare demielinizzazione osmotica, con conseguente disartria, mutismo, disfagia, letargia, cambiamenti affettivi, quadriparesi spastica, convulsioni, coma o decesso.
- Si raccomanda un monitoraggio attento dei livelli sierici di sodio durante il trattamento con tolvaptan, in particolare nei pazienti con livelli sierici di sodio basali molto bassi (< 120 mmol/l) o in quelli ad alto rischio di sindromi demielinizzanti, per esempio quelli con ipossia, alcolismo o malnutrizione.



- Una correzione del sodio che superi 6 mmol/l nelle prime 6 ore di somministrazione o 8 mmol/l durante le prime 6-12 ore può essere troppo rapida; in tali pazienti si raccomanda un monitoraggio attento dei livelli sierici di sodio e la somministrazione di una soluzione ipotonica.
- Il trattamento con tolvaptan deve essere interrotto o sospeso e deve essere somministrata una soluzione ipotonica se l'aumento dei livelli sierici di sodio è troppo rapido (ossia se è superiore a 12 mmol/l in 24 ore o 18 mmol/l in 48 ore).
- La co-somministrazione di tolvaptan con medicinali ad alto contenuto di sodio o altri trattamenti per l'iponatremia non è raccomandata.

Tolvaptan può provocare disidratazione; è pertanto necessario che il paziente possa accedere a liquidi o che sia strettamente monitorato qualora sottoposto a restrizione di fluidi.

Il farmaco viene metabolizzato a livello epatico dal CYP3A e potrebbe dare interazioni con i suoi inibitori o induttori:

- le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan sono aumentate fino a 5,4 volte l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) in seguito alla somministrazione di forti inibitori del CYP3A4. Si deve usare cautela nel co-somministrare inibitori del CYP3A4 (ad es. chetoconazolo, antibiotici macrolidi, diltiazem) e tolvaptan

- le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan sono state ridotte fino a 87% (AUC) in seguito alla somministrazione di induttori del CYP3A4. Quindi va esercitata cautela nella somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, barbiturici) e tolvaptan.

Non vi è esperienza circa la somministrazione concomitante di tolvaptan e soluzione salina ipertonica pertanto l'assunzione concomitante con soluzione salina ipertonica non è raccomandata (8).

7) Costi del trattamento richiesto e confronto con i costi del trattamento standard

1 confezione di tolvaptan da 10 compresse (indipendentemente dal dosaggio), costa prezzo ex-factory 880 €, corrispondente ad un costo giornaliero compreso tra 88,0€/die e 176€/die.

Il costo mensile (ex-factory) del trattamento con tolvaptan, ad un dosaggio variabile da 15 a 60 mg al giorno, va da 2.640 €/mese a 5.280 €/mese³.

8) Previsione del numero di pazienti da trattare con il farmaco proposto: **XXX**

4 DOCUMENTI DA ALLEGARE ALLA RICHIESTA IN COPIA:

- 1) **scheda tecnica del prodotto -**
- 2) **elenco letteratura disponibile/citata (solo studi clinici controllati, condotti secondo validi criteri metodologici)**

Bibliografia:

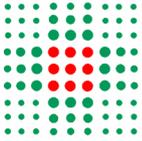
- 1) Robert W. Schrier Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia (SALT-1, SALT-2), NEJM, november 16, 2006
- 2) Tomas Berl et al. Oral Tolvaptan Is Safe and Effective in Chronic Hyponatremia. (SALTWATER), J Am. Soc Nephrol 21: 705–712, 2010
- 3) Mihai Gheorghide et al. Vasopressin V2 Receptor Blockade With Tolvaptan Versus Fluid Restriction in the Treatment of Hyponatremia Am J Cardiol 2006;97:1064 –1067
- 4) SAMSCA®. EMA Assessment Report (Doc.Ref.:EMEA/502935/2009)

³ Costo massimo die cpr da 30 mg x 2 = 88€ x 2 = 176€/die

Costo mensile:

- cpr da 15 mg cpr x 30 gg = 88 € x 30 gg = 2.640 €/mese

- cpr da 30 mg x 30 = 176 € x 30 gg. = 5.280 €/mese.



- 5) Dialogo sui farmaci • n. 2/2011
- 6) Informazioni sui farmaci – La bussola – Tolvaptan (12/2010)
- 7) Verbale riunione 20/04/2012 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord
- 8) Samsca® Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- 9) https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/cgi-bin/ricerca_sperim_keyword (accesso 16/08/2012)
- 10) www.clinicaltrials.gov (accesso 16/08/2012)
- 11) Plosker, Tolvaptan, Drugs 2010; 70 (4): 443-454

3) Proposta parere CF-AVEC:

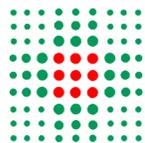
Alla luce dell'analisi condotta, tenuto conto:

- che non è possibile affermare che tolvaptan riduce la mortalità in quanto studi con end-point hard non sono stati condotti;
- del disegno degli studi pre-registrativi che non si confrontavano con il trattamento standard;
- che studi di confronto vs restrizione di liquidi sono tutt'ora in corso;
- del costo elevato a fronte di un beneficio non noto rispetto al trattamento standard;

si ritiene prematuro l'inoltro della richiesta di inserimento alla CRF, assumendone l'utilizzo, previa approvazione della competente CF-AVEC, solo per singoli casi con SIADH, adeguatamente circostanziati, resistenti al trattamento con liquidi.

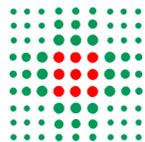
5 RICHIEDENTE: CF-AVEC

6 DATA DELLA RICHIESTA ___/___/2012_



Allegato 1: Tabella riassuntiva degli studi reperiti (PICOT):

<i>Referenza (1° autore, rivista, anno)</i>	<i>Popolazione (pazienti, caratteristiche al baseline, tab 1)</i>	<i>Intervento (farmaco in studio)</i>	<i>Controllo</i>	<i>Outcomes (esito valutati, primari e secondari)</i>	<i>Tempo (durata dello studio)</i>	<i>Risultati</i>
<i>Robert W. Schrier Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia (SALT-1, SALT-2), NEJM, november 16, 2006</i>	<p>Pazienti con iponatremia (definita come Na sierico < 135 mmol/l) ipervolemica o euvolemica affetti da insufficienza cardiaca congestizia (~30%), cirrosi (~27%), SIADH (~25%) + altre cause (~18%).</p> <p>Circa il 50% dei pazienti presentava iponatremia lieve (Na sierico compreso tra 130 e 134 mmol/l) e il restante 50% iponatremia marcata (< 130 mml/l).</p> <p>SALT-1: Totale 205 randomizzati (età media 60 anni, 50 pz di sesso femminile, peso medio 78Kg, 61 pz euvolemici, 41 pz ipervolemici) di cui: <u>102 con tolvaptan e 103 a placebo</u> Pz che hanno completato il periodo di trattamento previsto di 30 gg. + 7 gg. follow-up: 79 con tolvaptan and 65 con placebo.</p>	<p>Tolvaptan alla dose iniziale di 15 mg/die. La dose poteva essere aumentata fino al massimo a 60 mg/die in caso di risposta inadeguata (<i>es. If the serum sodium concentration remained below 135 mmol per liter and had increased by less than 5 mmol per liter during the prior 24 hours, the dose was increased.</i>)</p>	Placebo	<p>End-point primari: Variazione della concentrazione media giornaliera di Na+ (espressa in mmol/l come AUC) dal baseline al 4° giorno e 2) dal baseline al 30° giorno.</p>	30 giorni + 7 di follow-up	<p>Endpoints primari: L'incremento di Na sierico (average daily AUC) è stato significativamente superiore rispetto al baseline per il braccio con tolvaptan vs placebo in entrambi gli studi sia al 4° che al 30° giorno</p>



SALT-2:

Totale 243 randomizzati (età media 62 anni, 48 pz di sesso femminile, peso medio 73Kg, 63 pz euvolemici, 58 pz ipervolemici) di cui:

123 con tolvaptan e 120 a placebo

Pz che hanno completato il periodo di trattamento previsto di 30 gg. + 7 gg. follow-up: 92 con tolvaptan and 89 con placebo.

Criteri di esclusione:

Pazienti con Na <120 mmol/l, sintomi neurologici o iponatremia dovuta a cause transitorie, trauma cranico, polidipsia psicogena, recente chirurgia cardiaca, infarto miocardico, tachicardia o fibrillazione ventricolare, angina, accidente cerebrovascolare, pressione sistolica inferiore al 90 mm Hg, etc.

End-points secondari:

Parametri di Na sierico e parametri clinici quali la modifica del peso corporeo (per i pazienti ipervolemici), la misura dell'assunzione di liquidi, lo stato di salute generale (Physical Component Summary) e mentale (Mental Component Summary) e dello SF-12 Healthy Survey al 30° giorno, nonché i trattamenti falliti, che hanno cioè richiesto infusione salina.

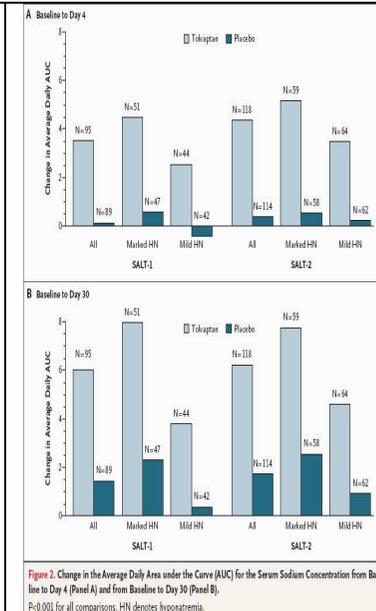


Figure 2. Change in the Average Daily Area under the Curve (AUC) for the Serum Sodium Concentration from Baseline to Day 4 (Panel A) and from Baseline to Day 30 (Panel B). P<0.001 for all comparisons. HN denotes hyponatremia.

L'iponatremia è ricomparsa con la sospensione del trattamento con lo stesso trend nei due bracci.

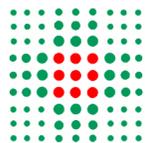
End-points secondari:

Physical Component Summary: nessuna differenza significativa tra i due bracci.

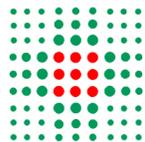
Mental Component Summary:

Score migliore nel braccio con tolvaptan in maniera significativa solo nel SALT-1.

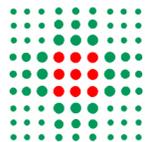
Significativamente migliore



						<p>nell'analisi combinata del sottogruppo con iponatremia marcata.</p> <p><u>Eventi avversi e sicurezza:</u> I più comuni eventi avversi: sete e secchezza delle fauci. Dei 24 ADR gravi relate al trattamento, 11 in 8 pazienti quali: disidratazione con ipotensioen, disidratazione con vertigini, sincope, insufficienza renale acuta, ascite, insufficienza respiratoria, 1 decesso. In 4/223 pazienti la correzione del Na è stata eccessiva (>0,5 mmol/l/h).</p>
<p><i>Tomas Berl et al.</i> <i>Oral Tolvaptan Is</i> <i>Safe and Effective in</i> <i>Chronic</i> <i>Hyponatremia.</i> (SALTWATER), J <i>Am. Soc Nephrol</i> <i>21: 705-712, 2010</i> (Estensione del SALT-1 e SALT-2)</p>	<p>111 pazienti (38 dal SALT-1 e 73 dal SALT-2).</p>	<p>Tolvaptan a dosi compresse tra 15 e 0 mg/die. (Durata media della terapia: 701 gg.)</p>	<p>Nessuno</p>	<p><u>Obiettivo:</u> Verificare il mantenimento della sicurezza e dell'efficacia di tolvaptan per un periodo prolungato nel tempo in pazienti con iponatremia trattati con un regime a dose flessibile.</p>	<p>4 anni.</p>	<p><u>Sicurezza:</u> In 1,9 anni di trattamento 105/111 pazienti hanno manifestato EA I più comuni sono stati: pollachiuria, sete, fatica, secchezza delle fauci, polidipsia e poliuria. <u>Efficacia:</u> La concentrazione media al baseline dei 111 pazienti era 130.8 ± 4.4 mmol/L (range 114 - 141 mmol/L), comparato con 129.0 ± 3.8 mmol/L (range 114 -136 mmol/L) per gli stessi</p>

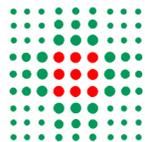


						pazienti nel SALT-1 e SALT-2. L'effetto si è mantenuto sul lungo termine.
Mihai Gheorghiane et al. Vasopressin V2 Receptor Blockade With <i>Tolvaptan</i> Versus Fluid Restriction in the Treatment of Hyponatremia Am J Cardiol 2006;97:1064 –1067	Lo studio, rispetto ai 75 pazienti inizialmente pianificati, per difficoltà di arruolamento ha incluso 28 soggetti di cui solo 6 e 2 hanno concluso lo studio rispettivamente con tolvaptan e placebo+restrizione di liquidi. Criteri di inclusione: age \geq 18 years, serum sodium \geq 135 mmol/L for \geq 2 consecutive days, and normovolemia or signs of fluid overload. Criteri di esclusione: if they had acute coronary ischemic events \geq 60 days after randomization, a history of sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, or serum creatinine \geq 2.8 mg/dl.	Tolvaptan (n=17→6) con dosi crescenti se necessario da 10 fino ad un massimo di 60 mg/die.	Placebo + restrizione di liquidi (n=11→2) Permesso un consumo di liquidi di 1.200 ml/24h)	Con la riduzione della dimensione del campione, è stato possibile mantenere una potenza per osservare un eventuale miglioramento della concentrazione di Na sierico alla 4° ora e al 5° giorno. Altri end-points: Variazione del Na sierico dal baseline all'ultima visita (giorno 65), modifica del peso corporeo, sete (misurata su una scala analogica visiva da 0 a 100). Sicurezza: eventi avversi, segni vitali, parametri di laboratorio, ECG e % di correzioni del Na.	65 gg.	L'interpretazione dei dati che potrebbe far pensare ad una maggiore efficacia del trattamento sperimentale rispetto al controllo, è limitata dalla ridotta dimensione del campione e dal follow-up a breve termine.



Allegato 2: dall'Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche dell'AIFA – OsSC (9):

156-08-271 2010-018401-10	Multi-center, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Efficacy and Safety of Oral Tolvaptan Tablet Regimens in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)	In corso	Fase III	Malattie(C) - Malattie dell'apparato urogenitale maschile(C12)	Rene policistico autosomico dominante (ADPKD)
2010-022320-67 2010-022320-67	Uso di tolvaptan nelle sindromi cliniche caratterizzate da inappropriata secrezione di ADH	In corso	Fase III	Malattie(C) - Malattie del sistema cardiovascolare(C14)	Iponatriemia
INSERT 2010-024431-17	Studio pilota per valutare l'incidenza di iponatremia nei pazienti ospedalizzati e per esplorare l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di tolvaptan nella pratica clinica	In corso	Fase II	Malattie(C) - Malattie del metabolismo e della nutrizione(C18)	Iponatremia



Allegato 3: da clinicaltrials.gov (10):

Chiave di ricerca: tolvaptan+Open Studies+Hyponatremia+Phase 2, 3

Rank	Status	Study
1	Recruiting	Effects of Tolvaptan vs Fluid Restriction in Hospitalized Subjects With Dilutional Hyponatremia (SALACIA) Conditions: Hyponatremia; Dilutional Hyponatremia; Inappropriate ADH Syndrome Interventions: Drug: tolvaptan; Other: Fluid Restriction
2	Recruiting	Efficacy and Safety Study of the Tolvaptan Tablets in Patients With Non-hypovolemic Non-acute Hyponatremia Condition: Non-hypovolemic Non-acute Hyponatremia Interventions: Drug: Tolvaptan; Drug: Placebo
3	Recruiting	Tolvaptan for In-hospital Hyponatremia (INSERT) Condition: Hyponatremia. Interventions: Drug: Tolvaptan; Other: Standard therapy
4	Recruiting	Effect of Tolvaptan on Cognitive Function in Cirrhosis Conditions: Cirrhosis; Hepatic Encephalopathy; Hyponatremia Intervention: Drug: Tolvaptan