



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 juin 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 6 novembre 2007 (JO du 13 novembre 2007)

**MIACALCIC 50 UI/ 1ml, solution injectable en ampoule
B/5 (330203-2)**

Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC : H05BA01

Liste II

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Calcitonine de saumon

1.2. Indications

La calcitonine est indiquée dans :

- « Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- Maladie de Paget.
- Hypercalcémie d'origine maligne. »

1.3. Posologie

« Par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse chez les personnes âgées de 18 ans ou plus.

La calcitonine de saumon peut être administrée au coucher afin de réduire l'incidence des nausées ou des vomissements qui pourraient se produire, en particulier au début du traitement.

Prévention de la perte osseuse aiguë

La posologie recommandée est de 100 U.I. par jour ou 50 U.I. deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines, en administration sous-cutanée ou intramusculaire. La dose peut être réduite à 50 U.I. par jour au début de la remobilisation. Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que le patient soit complètement mobile.

Maladie de Paget

La posologie recommandée est de 100 U.I. par jour, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire ; toutefois, un schéma posologique minimal de 50 U.I. trois fois par semaine a apporté une amélioration clinique et biochimique. La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient. La durée du traitement dépend de l'indication traitée et de la réponse du patient. L'effet de la calcitonine peut être suivi par la mesure de marqueurs appropriés du remodelage osseux tels que les phosphatases alcalines sériques ou l'hydroxyproline et la déoxypyrrolidine urinaires. La posologie pourra être réduite après amélioration de l'état du patient.

Hypercalcémie d'origine maligne

La dose de départ recommandée est de 100 U.I. toutes les 6 à 8 heures, par injection sous-cutanée ou intramusculaire. De plus, après une réhydratation préalable, la calcitonine de saumon peut être administrée par voie intraveineuse.

Si la réponse n'est pas satisfaisante après un ou deux jours, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 400 U.I. toutes les 6 à 8 heures. Dans les cas sévères ou d'urgence, une perfusion intraveineuse avec au maximum 10 U.I./kg de poids corporel dans 500 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % p/v peut être administrée sur une période couvrant au moins 6 heures.

Utilisation chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

L'expérience dont on dispose sur l'utilisation de la calcitonine chez le sujet âgé n'a pas mis en évidence de diminution de la tolérance ni la nécessité de modifier les doses chez ces patients. Il en est de même chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

La clairance métabolique est beaucoup plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale que chez les sujets sains. La signification clinique de cette observation n'est toutefois pas connue. »

Cf. RCP

2 Médicaments comparables

2.1. Classement ATC (2009)

H	:	Hormones systémiques (hormones sexuelles et insulines exclues)
H05	:	Médicaments de l'équilibre calcique
H05B	:	Hormones anti-parathyroïdiennes
H05BA	:	Calcitonines
H05BA01	:	Calcitonine synthétique de saumon

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres calcitonines injectables :

CADENS 50 et 100 UI/1ml

CALSYN 50 et 100 UI/1ml

CIBACALCINE 0,25 et 0,50 mg

CALCITONINE PHARMY II 50 et 100 UI/1ml

CALCITONINE SANDOZ 50 UI/1ml

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans l'indication : « prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes »

Néant

Dans l'indication : « maladie de Paget »

Il s'agit de l'ensemble des bisphosphonates indiqués dans la maladie de Paget quelque soit leur voie d'administration

ACLASTA (acide zolédronique) 5 mg, solution pour perfusion

OSTEPAM (acide pamidronique) 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

ACTONEL (acide risédronique) 30 mg, comprimé pelliculé

DIDRONEL (étidronate) 200 mg, comprimé

ETIDRONATE MERCK (étidronate) 200 mg, comprimé

SKELID (acide tiludronique) 200 mg, comprimé

Dans l'indication : « hypercalcémie d'origine maligne »

- Les bisphosphonates

BONDRONAT (acide ibandronique) 2 mg/2 ml, 6 mg/6 ml, solution à diluer pour perfusion

CLASTOBAN (acide clodronique) 300 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion, 400 mg gélule, 800 mg comprimé

LYTOS (acide clodronique) 520 mg, comprimé pelliculé

DIDRONEL (acide etidronique) 200 mg, comprimé

ETIDRONATE MERCK (acide etidronique) 200 mg, comprimé

OSTEPAM (acide pamidronique) 15 mg/1ml, solution à diluer pour perfusion

PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING (acide pamidronique) 3 mg/ml, 6 mg/ml, 9 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

PAMIDRONATE DE SODIUM HOSPIRA (acide pamidronique) 3 mg/ml, 6 mg/ml, 9 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

PAMIDRONATE DE SODIUM MERCK GENERIQUES (acide pamidronique) 3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

PAMIDRONATE DE SODIUM RATIOPHARM (acide pamidronique) 3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

PAMINJECT (acide pamidronique) 3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

ZOMETA (acide zolédronique) 4 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion

Les anti-parathyroïdiens - MIMPARA (cinacalcet) 30, 60, 90 mg, comprimé pelliculé.

3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Depuis leur commercialisation, les spécialités à base de calcitonines ont fait l'objet de nombreuses réévaluations de leur service médical rendu par la Commission de la transparence :

Jusqu'à la réévaluation de 1999, les calcitonines étaient remboursables à 65% dans les indications suivantes : « Maladie osseuse de Paget, douloureuse ou non, en poussée évolutive. Hypercalcémies d'origines diverses : hypercalcémie idiopathique du nourrisson, hypervitaminose D, hypercalcémie d'immobilisation (en particulier chez l'enfant), hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, myélome multiple (maladie de Kahler). Traitement du syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique, aigu, récent et douloureux. Prévention de la perte osseuse lors d'une immobilisation prolongée, notamment au cours des paraplégies. Algodystrophies. Hyperphosphatasémies familiales.»

Lors de la réévaluation de 1999, la CT a considéré que le SMR de ces spécialités était faible dans les indications (traitement du syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique, aigu, récent et douloureux et algodystrophies) qui correspondaient aux motifs prévalents de prescription. Cependant, ces spécialités ont continué à être remboursées à 65% jusqu'en avril 2003 où, suite à un avis rendu pour la spécialité CADENS, leur taux de remboursement effectif a été de 35% conformément à leur niveau de SMR.

Suite la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités injectables à base de calcitonine par l'EMA en 2004, des avis ont été rendus par la CT en septembre 2004 pour les spécialités : CALSYN et CADENS indiquant un SMR modéré dans les hypercalcémies malignes et faible dans le Paget et la prévention de la perte osseuse.

La Commission de la transparence s'est appuyée sur les conclusions de la réévaluation de l'EMA et sur les résultats d'un nombre limité d'études réalisées dans les hypercalcémies malignes. : « Dans une étude publiée en 1985 ayant inclus 39 patients avec hypercalcémie maligne, le pamidronate (15 mg/j), la mithramycine (25µg/j) et la calcitonine de saumon (400 UI, 3 fois par jour) ont été comparés. Le calcium sérique a diminué plus rapidement chez les patients traités par calcitonine. A moyen terme, le pamidronate s'est montré plus efficace. Une étude publiée en 1988 a comparé le nitrate de Gallium à la calcitonine de saumon chez 26 patients avec hypercalcémie maligne. Une calcémie normale a été atteinte chez 31% des patients traités par calcitonine. L'activité s'est manifestée en 1-2 jours. Dans le cadre de plusieurs études portant sur un total de 63 patients traités par calcitonine pour une hypercalcémie, la majorité des patients a répondu par une réduction de la calcémie d'environ 0,5 mmol/l (soit environ 25 mg/l), avec un pic à 24-48 heures. Les résultats de ces études confirment que la calcitonine permet de réduire le taux de calcium sérique chez les patients souffrant d'hypercalcémie. L'action se manifeste en 1 à 4 heures mais s'épuise dans le temps (au bout de 2-3 jours de traitement continu) ».

Les avis de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables et de radiation rendus depuis 2004 ont intégré ces SMR :

- CALCITONINE PHARMY II 100 UI (6/07/05, renouvellement d'inscription)
- CALSYN (06/07/05, renouvellement d'inscription).

« Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.

Cette affection se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un médicament préventif d'appoint.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est faible.

Maladie de Paget :

Dans certains cas, cette affection se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est faible.

Hypercalcémie d'origine maligne.

Les hypercalcémies d'origine maligne sont des affections pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité est un médicament d'appoint dans le traitement initial des formes sévères.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est modéré. »

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité

N'ont été retenues que les études réalisées avec la calcitonine injectable, seule forme ayant l'AMM en France.

4.1.1. Prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine

La démonstration de l'efficacité de la calcitonine injectable pour l'augmentation de la DMO repose sur des études anciennes (Genarri 1985, Mazzuoli 1986 et 1989), de faible qualité méthodologique (randomisation imparfaite, méthodes de mesure de la DMO limitées), ne répondant pas aux standards méthodologiques actuels.

4.1.2. Maladie de Paget

La démonstration de l'efficacité de la calcitonine injectable dans le traitement de la maladie de Paget repose sur des études anciennes.

- Bouvet (1977) : 82 patients, l'efficacité du traitement a été évaluée sur l'évolution de la douleur et de l'impotence fonctionnelle. Aucun critère principal n'a été défini. Par ailleurs, l'évaluation de la douleur n'a pas été faite sur une EVA.
- O'Doherty (1989) : cette étude a comparé les calcitonines intra-nasale et injectable chez 40 patients.

4.1.3. Hypercalcémie maligne

L'efficacité de la calcitonine injectable dans le traitement de l'hypercalcémie maligne a été évaluée dans des études anciennes :

- Nilsson 1978, n= 12 patients
- Ralston 1985, n = 39
- Raymond 1988, n= 164
- Chevallier 1988, n= 40

dans ces études, il a été mis en évidence une baisse significative de la calcémie sous calcitonine.

Conclusion sur les données d'efficacité

Dans l'ensemble des indications, les études présentées par les laboratoires sont anciennes, de faible qualité méthodologique et ne permettent par conséquent pas d'apprécier l'efficacité de la calcitonine.

Par ailleurs, l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'étude pertinente publiée concernant l'efficacité de la calcitonine injectable et précisant sa quantité d'effet dans les indications retenues par l'AMM.

4.2. Tolérance

Selon les rapports de pharmacovigilance disponibles (PSUR), la tolérance de ces spécialités est conforme à leur RCP.

4.3. Données d'utilisation

Les spécialités MIACALCIC ont fait l'objet selon IMS/DOREMA CMA (Aout 2008), d'un faible nombre de prescriptions : 3 000. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative de ces données.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

« Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes »

Le caractère de gravité de la « perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine » ne peut être précisé.

On ne dispose pas d'étude clinique pertinente de méthodologie acceptable pour l'appréciation de l'efficacité de la calcitonine injectable dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi

La place de la calcitonine dans la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine ne peut être précisée.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

Maladie de Paget

Dans certains cas, cette affection se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention en cas de contre-indication ou d'intolérance des bisphosphonates.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

Hypercalcémie d'origine maligne

Les hypercalcémies d'origine maligne sont des affections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Ces spécialités sont des médicaments d'appoint dans le traitement initial des formes sévères.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

5.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Maladie de Paget

L'objectif à court terme du traitement de la maladie de Paget est la suppression des douleurs. La thérapeutique antalgique immédiate fait appel aux antalgiques et aux AINS.

L'objectif à long terme est d'empêcher la survenue des complications articulaires, osseuses ou neurologiques, en arrêtant la progression de la maladie dans les pièces osseuses atteintes. Les bisphosphonates constituent le traitement de première intention. La calcitonine, en particulier du fait de son administration continue par voie parentérale, ne représente qu'un traitement de deuxième intention lorsque les bisphosphonates sont contre-indiqués ou mal supportés.

Hypercalcémie d'origine maligne.

En pratique, le traitement symptomatique des hypercalcémies repose d'abord sur la réhydratation optimale associée à des agents anti-ostéoclastiques.

Les bisphosphonates constituent le traitement de référence des hypercalcémies d'origine maligne. Leur efficacité et leur tolérance sont bien supérieures à celles des autres médicaments symptomatiques de l'hypercalcémie. Les bisphosphonates par voie veineuse permettent, dans la grande majorité des cas, de normaliser la calcémie en 3 à 5 jours. Ils peuvent ensuite être poursuivis par voie orale ou en perfusions espacées systématiques pour éviter les récurrences d'hypercalcémie.

Du fait de leur action rapide, les calcitonines peuvent avoir une place dans certaines situations urgentes, en attendant que se produise l'effet des bisphosphonates. Mais ces situations sont exceptionnelles si la réhydratation est correctement menée.

L'effet de la calcitonine est variable et transitoire et n'est pas toujours suffisant pour normaliser la calcémie, en particulier dans les hypercalcémies sévères.

5.3. Population cible

Maladie de Paget

Selon les résultats de deux études épidémiologiques françaises^{1,2} extrapolées à la population générale, la prévalence de la maladie de Paget, sur la base d'un diagnostic radiologique, serait comprise entre 370 000 et 530 000 patients. En considérant que 5 à 10% des patients atteints de maladie de Paget nécessitent un traitement soit parce qu'ils sont symptomatiques, soit en raison des localisations de la maladie, de leur extension ou leur évolutivité, les patients susceptibles de recevoir un traitement par bisphosphonates seraient environ 18 000 à 50 000 (Avis d'expert).

La population cible des calcitonines dans la maladie de Paget est constituée des patients qui ne peuvent être traités par bisphosphonates en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance, elle est inférieure à 5000 patients (avis d'expert).

Hypercalcémies malignes

D'après les données de l'institut national de veille sanitaire (INVS)³, le nombre de patients atteints de cancer est estimé en 2008 à 320 000.

Sachant que 10 à 20%⁴ des patients atteints de cancer développent une hypercalcémie d'origine maligne, le nombre de patients ayant une hypercalcémie d'origine maligne est de l'ordre de 27 800 à 55 600.

Au vu de leur place limitée dans la prise en charge de ces patients, la population cible des calcitonines est inférieure à 1000 patients (avis d'expert).

5.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications « maladie de Paget » et « hypercalcémies malignes » et aux posologies de l'AMM.

5.4.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

5.4.2. Taux de remboursement : 35%

¹ Rénier JC et al. Etude de la prévalence actuelle de la maladie de Paget dans une région de France (Anjou). Rev. Rhum. Ed. Fr.), 62(9) : 607-612, 1995.

² Roux et al 1999

³ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 ; Fiche Myélome Multiple et Maladies Immunoprolifératives INVS 30/01/2008 :

⁴ Frolich A, Dan Med Bull, 1998