

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CALCITONINE PHARMY II, CALSYN, CALCITONINE SANDOZ, (calcitonine de saumon)



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans la maladie de Paget et l'hypercalcémie maligne en raison d'un effet clinique mal établi, d'un profil de tolérance défavorable et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ La calcitonine a l'AMM dans 3 indications : prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, traitement de la maladie de Paget en dernier recours et traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne.
- ▶ Depuis 2009, son intérêt clinique est insuffisant pour justifier d'une prise en charge faute de données pertinentes de méthodologie acceptable pour apprécier son efficacité dans la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- ▶ Dans la maladie de Paget et l'hypercalcémie maligne, le niveau de preuve de son efficacité est faible et son profil de tolérance est médiocre (nausées observées chez environ 10 % des patients, bouffées vasomotrices, diarrhée, ...) et comporte un risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours. Dans ces 2 indications, la calcitonine a été supplantée en pratique courante par les bisphosphonates qui sont le traitement de référence.

Stratégie thérapeutique

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

En l'absence d'étude clinique pertinente de méthodologie acceptable pour l'appréciation de l'efficacité de la calcitonine injectable, sa place dans la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine ne peut être précisée.

- Maladie de Paget

Les sociétés d'endocrinologie américaine et européenne recommandent les bisphosphonates. La nécessité d'injections sous-cutanées quotidiennes, la tolérance médiocre (fréquence des bouffées vasomotrices ou des nausées) et la rechute rapide à l'arrêt font que la calcitonine a été supplantée par les bisphosphonates. La calcitonine est toutefois citée parmi les options de 2^{ème} intention dans une autre recommandation. Selon des recommandations récentes de 2019 d'une société savante britannique validées par d'autres sociétés savantes européennes et américaines, Les bisphosphonates sont le traitement de 1^{ère} intention mais un essai de la calcitonine (ou d'un bisphosphonate) est suggéré pour les complications neurologiques (niveau de preuve très faible. L'acide ibandronique (BONDRONAT), n'a pas l'AMM dans la maladie de Paget, mais peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale.

- Hypercalcémie d'origine maligne

Une hydratation intraveineuse agressive demeure la première mesure à introduire puis, le traitement standard consiste en l'administration d'un bisphosphonate par voie intraveineuse, comme le pamidronate ou le zoledronate. Certains traitements comme la calcitonine et les corticoïdes sont à considérer en complément des bisphosphonates I.V. La calcitonine pourrait être utilisée en courte durée (pas plus de 48 h) en association avec les bisphosphonates I.V. en attendant l'effet complet des bisphosphonates. Elle est citée dans les recommandations de la société européenne d'endocrinologie parmi les traitements de 2^e intention. Selon le collège français des enseignants en rhumatologie, la calcitonine n'a plus sa place dans le traitement de l'hypercalcémie. L'acide ibandronique

(BONDRONAT) ne nécessite aucune adaptation de la posologie et n'a pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale.

■ **Place de la calcitonine dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Paget et l'hypercalcémie maligne:**

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve et de la faible pertinence des études anciennes ne répondant pas aux standards méthodologiques actuels étayant l'efficacité de la calcitonine (effet transitoire sur la douleur et sur la baisse de la calcémie),
 - du profil de tolérance médiocre (nausées observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine, bouffées vasomotrices, diarrhées, ...) comportant un risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours,
 - de sa durée de traitement recommandée limitée en raison du risque accru de cancer, y compris dans la maladie de Paget qui nécessite un traitement chronique,
 - du fait que la calcitonine ait été supplantée en pratique courante par les bisphosphonates qui sont le traitement de référence,
- les spécialités à base de calcitonine n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

Données cliniques

Les données d'efficacité de la calcitonine sont anciennes (publiées entre 1975 et 1988), de faible qualité méthodologique et ne permettent pas d'apprécier sa quantité d'effet dans la prévention de la perte osseuse, l'hypercalcémie maligne et la maladie de Paget. Les laboratoires n'ont réalisé aucune nouvelle étude clinique d'efficacité. Les résultats d'une méta-analyse en réseau, dont les conclusions doivent être interprétées avec prudence, sont en faveur de l'utilisation en 1^{ère} intention des bisphosphonates dans les douleurs complexes débutantes et de l'utilisation en courte durée de la calcitonine dans les stades plus tardifs (symptômes durant plus de 12 mois). Les bisphosphonates ont montré un bénéfice en termes de réduction de la douleur à long terme par rapport au placebo tandis que la calcitonine n'a montré qu'un effet à court terme.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CALCITONINE PHARMY II, CALSYN, CALCITONINE SANDOZ est insuffisant au regard des thérapies disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 juin 2019 (CT-17428-15979-17762) disponible sur www.has-sante.fr

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

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