

AVIS DE LA COMMISSION

15 septembre 2004

CALSYN 100 UI/1 ml solution injectable en ampoule

(B/5)

CALSYN 50 UI/0,5 ml solution injectable en ampoule

(B/5)

Laboratoires AVENTIS

calcitonine de saumon

Liste II

Date d'AMM : initial : 25 mars 1996
 dernier rectificatif : 21 avril 2004

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription (indications et posologies)

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : calcitonine de saumon

1.2. Originalité :

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités injectables à base de calcitonine par l'Agence européenne du médicament (EMA), les indications thérapeutiques et les schémas posologiques ont été modifiés.

1.3. 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.

1.4. 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 déoxypyridoline 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.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003 :

H : Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
05 : Médicaments de l'équilibre calcique
B : Hormones antiparathyroïdiennes
A : Calcitonines
01 : Calcitonine (synthétique de saumon)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique : les calcitonines injectables.

Dosage à 50 UI/ml :

Cadens 50 UI/ml, solution injectable en ampoule
Calcitonine GNR 50 UI/ml, solution injectable en ampoule
Calcitonine L. Lafon 50 UI/ml, solution injectable en ampoule
Calcitonine Pharmy 50 UI/ml, solution injectable
Calsyn 50 UI/0,5ml, solution injectable en ampoule
Miacalcic 50 UI/ml, solution injectable
Staporos 50 UI/ml, solution injectable en ampoule
Cibacalcine 0,25mg, poudre et solvant pour solution injectable

Dosage à 100 UI/ml :

Calcitonine L. Lafon 100 UI/ml, solution injectable en ampoule
Calcitonine Pharmy 100 UI/ml, solution injectable
Calsyn 100 UI/ml, solution injectable en ampoule
Staporos 100 UI/ml, solution injectable en ampoule
Cibacalcine 0,50mg, poudre et solvant pour solution injectable

2.2.1 Evaluation concurrentielle (parmi les 100 UI/ml)

Le premier en nombre de journées de traitement
Calsyn 100 UI/ml
Le plus économique en coût de traitement
Calcitonine Pharmy II 100 UI/ml
Le dernier inscrit
Cibacalcine 0,50 mg (J.O. du 29/01/2003)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les bisphosphonates

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier s'appuie principalement sur les conclusions de l'EMA ainsi que sur un nombre limité d'études, présentées notamment dans le cadre de l'hypercalcémie d'origine maligne.

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

Selon l'avis de l'EMA de novembre 2002, plusieurs études contrôlées ont montré que la calcitonine administrée sur une base quotidienne ou intermittente réduisait la résorption osseuse et augmentait la masse osseuse, en particulier au niveau du rachis lombaire chez les patientes atteintes d'ostéoporose post ménopausique. La calcitonine injectable s'est montrée efficace dans la prévention de la perte osseuse aiguë chez les patients atteints de fractures ostéoporotiques récentes.

Maladie de Paget.

Dans son avis de novembre 2002, l'EMA considère la calcitonine injectable efficace dans le traitement de la maladie de Paget. Une rémission des symptômes, des manifestations radiologiques et/ou des marqueurs biologiques sont obtenus chez environ 50 à 70% des patients, avec une réduction de 80% des marqueurs du renouvellement osseux.

Chez environ 20 % des patients, après une réponse biologique initiale favorable, un échappement survient avec remontée des marqueurs à leur niveau initial, malgré la poursuite des injections. Les calcitonines injectables entraînent chez 20 à 30 % des patients des nausées et des bouffées vasomotrices après l'injection.

Hypercalcémie d'origine maligne.

Chez l'homme, la sécrétion de calcitonine est régulée par un mécanisme de feedback négatif lié à la concentration du calcium plasmatique. L'action hypocalcémisante est due principalement à l'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique et accessoirement à l'augmentation de l'excrétion rénale de calcium.

L'Agence européenne a évalué en novembre 2002 les travaux cliniques réalisés dans l'hypercalcémie maligne pour conclure à l'efficacité des calcitonines injectables dans cette indication.

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)

3.2. Effets indésirables

Très fréquents (> 1/10) :

- Des nausées, avec ou sans vomissements, sont observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine. L'effet est plus marqué au début du traitement et tend à s'atténuer ou à disparaître avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose. Un antiémétique peut être administré si besoin. Les nausées et vomissements sont moins fréquents lorsque l'injection est faite le soir ou après les repas.

- Des bouffées vasomotrices du visage ou du haut du corps. Il ne s'agit pas de réactions allergiques mais de réactions dues à un effet pharmacologique, habituellement observées 10 à 20 minutes après l'administration.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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/ou une dégradation de la qualité de vie.

Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Ces spécialités sont un médicament préventif d'appoint.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Ces spécialités n'ont pas d'intérêt en termes de santé publique.

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/ou une dégradation de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Ces spécialités sont un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Ces spécialités n'ont pas d'intérêt en termes de santé publique.

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 curatif.

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.

L'intérêt en termes de santé publique est faible.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités CALSYN 100 UI/1 ml et 50 UI/0,5 ml n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres calcitonines injectables.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Au cours du tassement vertébral ostéoporotique ou de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, la calcitonine peut être utilisée afin de prévenir la perte osseuse durant l'immobilisation entraînée par la douleur aiguë.

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 de niveau I et II 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.

La prise en charge des hypercalcémies sévères repose avant tout sur une réhydratation intensive pour lutter contre la déshydratation et les conséquences hydro-électrolytiques de l'hypercalcémie.

Les bisphosphonates I.V. sont le traitement de référence.

La calcitonine a un effet qui se manifeste rapidement (dès la 2^e heure) : elle peut donc faire discuter son utilisation dans certaines situations urgentes, en attendant que se produise l'effet des bisphosphonates. Mais ces situations sont exceptionnelles si la réhydratation est correctement menée.

La prise en charge des hypercalcémies modérées consiste en un apport hydro-sodé abondant et la suppression des apports calciques. Le traitement médicamenteux est constitué par les bisphosphonates per os.

4.4. Population cible

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

La perte osseuse liée à une immobilisation soudaine peut survenir dans de nombreuses situations. En cas de fractures ostéoporotiques récentes, il peut s'agir de fractures de l'extrémité supérieure du fémur et de certaines fractures vertébrales très douloureuses. Selon les données PMSI, on peut estimer à plus de 50 000 le nombre annuel de fractures de l'extrémité supérieure du fémur, auxquelles peut s'ajouter un certain nombre des nouvelles fractures vertébrales.

Maladie de Paget.

Selon les résultats de deux études épidémiologiques françaises 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 535 000 patients. En considérant que 5 à 10% des cas sont symptomatiques, les patients susceptibles de recevoir un traitement seraient environ 18 000 à 53 000

Parmi ces patients, environ 10% auraient une contre-indication ou ne supporteraient pas les bisphosphonates, soit une population cible de 1 800 à 5 300 patients.

Hypercalcémie d'origine maligne.

En 2000, le nombre de patients atteints de cancer a été estimé à 278 000 (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003)

Parmi eux, 10 à 20% développent une hypercalcémie, soit 27 800 à 55 600 patients.

Dans un tiers des cas, soit 9 300 à 18 500 patients, cette hypercalcémie pourrait être considérée comme sévère.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 35%