

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019****calcitonine de saumon*****CALSYN 50 UI/0,5 ml, solution injectable**

B/1 ampoule en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 340 657 6 7)

CALSYN 100 UI/1 ml, solution injectable

B/1 ampoule en verre de 1 ml (CIP: 34009 340 658 2 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	H05BA01 (hormones anti-parathyroïdiennes)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Les indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont : <ul style="list-style-type: none">- « Traitement de la maladie de Paget, uniquement chez des patients pour lesquels les traitements alternatifs ont été inefficaces ou ne peuvent être utilisés, par exemple des patients ayant une insuffisance rénale sévère.- Traitement de l'Hypercalcémie d'origine maligne. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<p>Maladie de Paget : Insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</p> <p>Hypercalcémie d'origine maligne : Insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</p> <p>Pour rappel : <u>Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes :</u> La Commission rappelle que le service médical rendu par CALSYN est insuffisant dans l'indication « prévention de la perte osseuse [...] » depuis son avis de 2009 et le reste.</p>
ASMR	Sans objet
ISP	CALSYN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique pour les 3 indications
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Maladie de Paget : Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 dans le traitement de la maladie de Paget (effet transitoire sur la douleur), - 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, <p>les spécialités CALSYN n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.</p> <p>Hypercalcémie d'origine maligne : Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du faible niveau de preuve et de la faible pertinence des études étayant l'efficacité de la calcitonine dans le traitement de de l'hypercalcémie maligne (effet transitoire sur la baisse de la calcémie) dans des études anciennes ne répondant pas aux standards méthodologiques actuels, - du profil de tolérance médiocre (nausées observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine, bouffées vasomotrices, diarrhées, ...) comportant notamment le risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours, - du fait que la calcitonine ait été supplantée en pratique courante par les bisphosphonates, <p>les spécialités CALSYN n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.</p> <p>Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes : La Commission rappelle que la démonstration de l'efficacité de la calcitonine injectable pour l'augmentation de la DMO repose sur des études anciennes, de faible qualité méthodologique (randomisation imparfaite, méthodes de mesure de la DMO limitées), ne répondant pas aux standards méthodologiques actuels. 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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 25 mars 1996 (procédure nationale) rectificatif du 7 juillet 2015 : mise à jour du RCP suite à la réévaluation européenne mettant en lumière le sur-risque de cancer.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	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

02 CONTEXTE

A l'occasion de l'examen d'une demande de renouvellement d'inscription d'une spécialité à base de calcitonine, le bureau de la Commission a décidé en juin 2018 de procéder à la réévaluation du service médical rendu de l'ensemble des spécialités à base de calcitonine incluant les spécialités CALSYN.

Les calcitonines font actuellement l'objet d'une prise en charge limitée à la maladie de Paget en dernier recours et aux hypercalcémies malignes alors que leur AMM inclut aussi la prévention de la perte osseuse. En effet, depuis 2009, la Commission, lors de la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base de calcitonine, a estimé que le SMR des spécialités CALSYN était insuffisant dans la prévention de la perte osseuse. Leur SMR a été jugé faible dans le Paget et l'hypercalcémie maligne ; cet avis a été confirmé dans plusieurs avis rendus par la Commission (décembre 2012 et mars 2015).

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription daté du 4 mars 2015, la Commission a confirmé que le SMR était faible dans la maladie de Paget en traitement de dernier recours en cas d'inefficacité des traitements alternatifs ou en cas d'insuffisance rénale et dans l'hypercalcémie maligne. Le SMR restait insuffisant dans la prévention de la perte osseuse. Cet avis avait pris en compte les modifications apportées au RCP suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la calcitonine réalisée par l'EMA en août 2012 relative au risque accru de cancer lors de l'utilisation au long cours^{1,2}.

¹ EMA. Lettre aux professionnels de santé. Information importante de pharmacovigilance : risque accru de cancers lors de l'utilisation au long cours de spécialités à base de calcitonine- nouvelles restrictions d'utilisation Août 2012

² Divers types de cancers, les plus fréquemment rapportés dans les études ont été le cancer du sein et le carcinome basal cellulaire. Un sur-risque de cancer de la prostate a aussi été mis en évidence dans une étude. La majorité des cancers ont été rapportés après 1 an de traitement par calcitonine.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- Traitement de la maladie de Paget, uniquement chez des patients pour lesquels les traitements alternatifs ont été inefficaces ou ne peuvent être utilisés, par exemple des patients ayant une insuffisance rénale sévère.
- Hypercalcémie d'origine maligne. »

04 POSOLOGIE

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. Le traitement doit être arrêté dès qu'il s'avère efficace pour le patient et que les symptômes ont disparu. **La durée du traitement ne doit normalement pas dépasser 3 mois, en raison de la preuve d'un risque accru de cancers lors de l'utilisation de longue durée de la calcitonine. Dans des cas exceptionnels, par exemple chez des patients à haut risque de fracture pathologique, la durée de traitement peut être prolongée jusqu'à une durée maximale recommandée de 6 mois.**

Un renouvellement périodique du traitement peut être envisagé chez ces patients et doit tenir compte des bénéfices potentiels et de la preuve d'un risque accru de cancers et de l'utilisation de longue durée de la calcitonine (voir rubrique 4.4 du RCP).

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 déoxypyroline urinaires.

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 (voir rubrique 5.2 du RCP).

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique pertinente permettant d'apprécier l'efficacité de ces spécialités.

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.

Une analyse de la littérature effectuée par le service évaluation des médicaments en collaboration avec le service documentation de la HAS n'a pas permis d'identifier d'étude pertinente publiée concernant la calcitonine injectable et permettant d'apprécier son efficacité dans la prévention de la perte osseuse, la maladie de Paget l'hypercalcémie maligne.

05.2 Qualité de vie

Aucune donnée n'est disponible.

05.3 Tolérance

► Depuis la dernière évaluation de la Commission de mars 2015, des modifications du RCP liées à la mise en évidence d'un sur-risque de cancer sont intervenues, rectificatif de juillet 2015. Elles ont consisté à l'ajout dans les rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 d'information sur le risque accru de cancer lors d'utilisation au long cours de la calcitonine, et à la mise à jour de la rubrique 4.5 du RCP (interaction avec le lithium).

► Les données de pharmacovigilance couvrant la période du 01/07/2012 au 19/06/2018 ont été prises en compte et n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance depuis l'évaluation de mars 2015.

Les risques importants identifiés et potentiels figurant dans les PSUR pour la calcitonine sont :

- risques importants identifiés :
 - réactions sévères d'hypersensibilité incluant les réactions anaphylactiques,
 - augmentation du risque de cancer lors de l'utilisation au long cours.
- risques importants potentiels :
 - tétanie hypocalcémique.

Les risques importants identifiés sont mentionnés dans le RCP des spécialités CALSYN.

Concernant la tétanie hypocalcémique, le RCP mentionne que le traitement est contre-indiqué en cas d'hypocalcémie, que les taux de calcémie peuvent temporairement s'abaisser au-dessous des valeurs normales, en particulier au début du traitement chez les patients ayant un taux anormalement élevé de renouvellement osseux, et que la prudence est nécessaire chez les patients traités par digitaliques, inhibiteurs calciques et bisphosphonates.

Une demande d'ajout dans le RCP d'informations complémentaires sur le risque de tétanie hypocalcémique sera déposée prochainement à l'ANSM selon le laboratoire.

Au total, le profil de tolérance de la calcitonine est médiocre (nausées observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine, bouffées vasomotrices, diarrhées, ...) et comporte un risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours.

05.4 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions des spécialités CALSYN est estimé à 14 108. Ce faible nombre de prescription ne permet pas une analyse qualitative des données.

Selon les données de remboursement de l'assurance maladie, l'évolution sur les 3 dernières années du nombre de boîtes remboursées par an a été la suivante :

- Pour la spécialité CALSYN 50 UI/0,5 ml 57 391 boîtes en 2016, 46 957 en 2017 et 38 534 en 2018
- Pour la spécialité CALSYN 100 UI/1ml, 67 526 boîtes en 2016, 57 179 en 2017 et 51 498 en 2018.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 4 mars 2015, la place de CALSYN dans la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine ne peut être précisée, comme déjà indiqué par la Commission dans ses avis antérieurs de 2009, 2010, 2012 et 2015.

Sa place dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Paget et l'hypercalcémie maligne a été modifiée.

En raison du risque accru de cancers, le traitement par la calcitonine doit être limité à la durée la plus courte possible et à la dose efficace minimale.

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

La Commission rappelle que la démonstration de l'efficacité de la calcitonine injectable pour l'augmentation de la DMO repose sur des études anciennes, de faible qualité méthodologique (randomisation imparfaite, méthodes de mesure de la DMO limitées), ne répondant pas aux standards méthodologiques actuels. 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 (The Endocrine Society) et européenne (European Society of Endocrinology) ont émis des recommandations conjointes concernant le diagnostic et le traitement de la maladie de Paget, en décembre 2014³. Les deux sociétés savantes recommandent un traitement par un bisphosphonate chez les patients symptomatiques atteints d'une maladie de Paget active et à risque de complications liées à la maladie de Paget (recommandation forte, qualité des preuves modérée). Elles suggèrent l'utilisation de zolédronate 5 mg par voie intraveineuse, comme traitement de choix chez les patients n'ayant pas de contre-indication à ce médicament (recommandation faible, qualité des preuves modérée).

Concernant la calcitonine, ces recommandations précisent que la nécessité d'injections sous-cutanées quotidiennes et sa 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 bisphosphonates³.

³ Singer F. et al. Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2014;4408-22.

Selon les recommandations récentes de 2019⁴ d'une société savante britannique (the Paget's Association) validées par d'autres sociétés savantes européennes et américaines (the European Calcified Tissues Society, the International Osteoporosis Foundation, the American Society of Bone and Mineral Research, the Bone Research Society (UK), and the British Geriatric Society), les bisphosphonates sont à considérer comme le traitement de 1ère intention de la prise en charge des douleurs du Paget (niveau de preuve modéré). En revanche, un essai de la calcitonine (ou d'un bisphosphonate) est suggéré pour les complications neurologiques avec toutefois un niveau de preuve très faible pour cette recommandation. Il est aussi indiqué que la calcitonine peut être considérée parmi les autres traitements envisageables pour le traitement à court terme de la douleur osseuse lorsque les bisphosphonates sont contre-indiqués.

A noter qu'un bisphosphonate, l'acide ibandronique (BONDRONAT), n'a pas l'AMM dans la maladie de Paget, mais peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale⁵.

Place de la calcitonine dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Paget :

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 dans le traitement de la maladie de Paget (effet transitoire sur la douleur),**
- **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 CALSYN n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

Hypercalcémie d'origine maligne

Il n'existe pas de recommandations officielles spécifiques à la prise en charge de l'hypercalcémie d'origine maligne. Les recommandations de la société britannique d'endocrinologie pour la prise en charge en urgence des hypercalcémies aiguës⁶ ainsi que plusieurs publications d'experts^{Erreur ! signet non défini.7,8,9,10} ont été prises en compte.

Le traitement de l'hypercalcémie maligne permettant le maintien plus long en normocalcémie demeure le traitement du cancer sous-jacent. Cependant, des traitements complémentaires doivent être instaurés en plus du traitement anti-cancéreux. Il est primordial d'éliminer toutes les causes médicamenteuses possibles d'hypercalcémie (ex: diurétiques thiazidiques). Une hydratation intraveineuse agressive demeure la première mesure à introduire puis, le traitement

⁴ Ralston et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. J Bone Miner Res. 2019;34(4):579-604.

⁵ A noter que le RCP de la plupart des bisphosphonates comportent une contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère mais qu'en pratique il serait possible (selon certaines recommandations d'experts) de diminuer la dose ou d'allonger la durée de perfusion. Le RCP de BONDRONAT (ibandronate) ne comporte pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale et aucune adaptation de la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale n'est nécessaire. BONDRONAT est indiqué chez l'adulte pour : la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses.

⁶ Walsh J. et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance. Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients 2016.

⁷ Goldner W, « Cancer-related hypercalcemia », Journal of Oncology Practice, 2016, 12 (5): 426-32.

⁸ Thosani S et al. « Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy », Future Oncology, 2015, 11 (21): 2865-71.

⁹ Sternlicht H et al. « Hypercalcemia of malignancy and new treatment options », Therapeutics and clinical risk management, 2015, 11: 1779-88.

¹⁰ Hamel C. Le traitement des urgences oncologiques (1re partie) – Hypercalcémie, compression médullaire épanchements péricardiques et épanchements pleuraux. Pharmactuel 2011 (44) :19-36

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.

Selon la publication de Hamel de 2011¹⁰, « la calcitonine, utilisée seule, ne produit qu'une diminution modeste de la calcémie et une tachyphylaxie pharmacologique se développe en 48 à 72 heures, probablement en raison d'une diminution du nombre de récepteurs à la surface cellulaire. Par contre, il s'agit de la molécule ayant le début d'action le plus rapide. La calcitonine devrait être utilisée en association avec les bisphosphonates I.V. en particulier chez les patients ayant une hypercalcémie grave (calcium total corrigé supérieur à 4,0 mmol/L), en attendant l'effet complet des bisphosphonates. Elle devrait également être prise en considération pour des patients dont la fonction rénale ne permet pas l'utilisation des bisphosphonates. Elle ne devrait pas être utilisée plus de 48 heures à la fois en raison de la tachyphylaxie rapide ». Les recommandations de la société européenne d'endocrinologie cite la calcitonine parmi les traitements de 2^{ème} intention⁶. Selon le collège français des enseignants en rhumatologie (COFER)¹¹, la calcitonine n'a plus sa place dans le traitement de l'hypercalcémie.

D'autres traitements ont l'AMM dans le traitement de l'hypercalcémie et peuvent donc être envisagés, le dénosumab et le cinacalcet (MIMPARA) qui a une AMM dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients ayant un cancer de la parathyroïde. L'hémodialyse peut aussi être une option intéressante pour les patients ayant des maladies cardiaques ou rénales sévères, qui ne peuvent tolérer de grandes quantités de liquide de remplissage ou l'administration de bisphosphonates, ou pour certains patients très symptomatiques et réfractaires à de fortes doses de bisphosphonates⁶.

A noter qu'un bisphosphonate, l'acide ibandronique (BONDRONAT) ne nécessite aucune adaptation de la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale et n'a pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale⁵.

Place de la calcitonine dans la stratégie thérapeutique de l'hypercalcémie maligne :

Compte tenu :

- **du faible niveau de preuve et de la faible pertinence des études étayant l'efficacité de la calcitonine dans le traitement de de l'hypercalcémie maligne (effet transitoire sur la baisse de la calcémie) dans des études anciennes ne répondant pas aux standards méthodologiques actuels,**
- **du profil de tolérance médiocre (nausées observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine, bouffées vasomotrices, diarrhées, ...) comportant notamment le risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours,**
- **du fait que la calcitonine ait été supplantée en pratique courante par les bisphosphonates,**

les spécialités CALSYN n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

¹¹ <http://www.lecofer.org/item-cours-1-28.php>

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 mars 2015 doivent être modifiées comme suit :

07.1 Service Médical Rendu

7.1.1 Maladie de Paget en dernier recours et durée de traitement limitée

► Dans certains cas, la maladie de Paget 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.

► En raison de :

- données d'efficacité anciennes, de faible qualité méthodologique et ne permettent pas d'apprécier sa quantité d'effet,
- son 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,

le rapport efficacité/effets indésirables de la calcitonine injectable est mal établi.

► Compte tenu :

- d'un intérêt clinique mal établi en raison du faible niveau de preuve des données d'efficacité et 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 et,
- du fait que la calcitonine ait été supplantée en pratique courante par les bisphosphonates, les spécialités CALSYN n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

► Il existe des alternatives notamment les bisphosphonates qui sont le traitement de référence de la maladie de Paget.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie en raison du risque de complications,
- mais de sa faible prévalence,
- du besoin médical déjà couvert par les bisphosphonates qui sont le traitement de référence,
- de l'absence de réponse apportée par la calcitonine au besoin médical couvert par les bisphosphonates,
- de l'absence d'impact démontré en termes de morbidité compte tenu du faible niveau de preuve des données d'efficacité et du profil de tolérance médiocre comportant un risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie en l'absence de donnée sur la qualité de vie,
- de l'absence de données sur l'organisation des soins, CALSYN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'indication de l'AMM, au regard des thérapies disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

7.1.2 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.

▸ En raison de :

- données d'efficacité anciennes, de faible qualité méthodologique et ne permettent pas d'apprécier sa quantité d'effet,
- son profil de tolérance médiocre (nausées observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine, bouffées vasomotrices, diarrhées, ...) comportant notamment un risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours,

le rapport efficacité/effets indésirables de la calcitonine injectable est mal établi.

▸ Compte tenu :

- d'un intérêt clinique mal établi en raison du faible niveau de preuve des données d'efficacité et 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 et,
- du fait que la calcitonine ait été supplantée en pratique courante par les bisphosphonates, les spécialités CALSYN n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

▸ Il existe des alternatives médicamenteuses dans le traitement de l'hypercalcémie maligne notamment les bisphosphonates, le dénosumab, le cinacalcet.

▸ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie en raison du risque de complications,
 - mais de sa faible prévalence,
 - du besoin médical déjà couvert par les bisphosphonates qui sont le traitement de référence,
 - de l'absence de réponse apportée par la calcitonine au besoin médical couvert par les bisphosphonates,
 - de l'absence d'impact démontré en termes de morbidité compte tenu du faible niveau de preuve des données d'efficacité et du profil de tolérance médiocre comportant un risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie en l'absence de donnée sur la qualité de vie,
 - de l'absence de données sur l'organisation des soins,
- CALSYN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'indication de l'AMM, au regard des thérapies disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission rappelle que le service médical rendu par CALSYN est insuffisant dans l'indication « prévention de la perte osseuse [...] » depuis son avis de 2009 et le reste.

7.1.3 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.

▸ Ces spécialités sont des traitements à visée préventive.

► On ne dispose pas d'étude clinique pertinente de méthodologie acceptable pour l'appréciation de l'efficacité de la calcitonine injectable dans cette indication dans un contexte où la calcitonine a un profil de tolérance médiocre (nausées observées chez environ 10 % des patients traités par la calcitonine, bouffées vasomotrices, diarrhées, ...) comportant notamment le risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours. Le rapport efficacité/effets indésirables est donc mal établi.

► La place de la calcitonine dans la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine ne peut être précisée faute de donnée robuste. En conséquence, la Commission considère que ce médicament n'a pas de place dans la stratégie.

► Les alternatives thérapeutiques ne peuvent être identifiées.

► En l'absence de données pertinentes, CALSYN n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, le service médical rendu par ces spécialités reste insuffisant dans cette indication pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

07.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités CALSYN sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'ensemble des indications de l'AMM à savoir : la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes, la maladie de Paget et l'hypercalcémie d'origine maligne.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.