

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juin 2019

Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019

calcitonine de saumon

CALCITONINE PHARMY II 100 UI/ 1 ml, solution injectable en ampoule

Boîte de 5 (CIP: 34009 347 644 7 9)

CALCITONINE PHARMY II 50 UI/ 1 ml¹, solution injectable en ampoule

Boîte de 5 (CIP: 34009 347 643 0 1)

Laboratoire PHARMY II

Code ATC	H05BA01 (hormones anti-parathyroïdiennes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - « Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes². - 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

¹ Médicament générique mais spécialité de référence (MIACALCIC) radiée.

² Indication non remboursable, SMR insuffisant depuis 2009.

SMR	<p><u>Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes</u> : Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</p> <p><u>Maladie de Paget</u> : Insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</p> <p><u>Hypercalcémie d'origine maligne</u> : Insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</p>
ASMR	Sans objet
ISP	CALCITONINE PHARMY II n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique pour les 3 indications
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><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 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> <p><u>Maladie de Paget</u> : 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 CALCITONINE PHARMY II n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.</p> <p><u>Hypercalcémie d'origine maligne</u> : 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 CALCITONINE PHARMY II n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 6 août 1998 (100 UI/1 ml) Rectificatif d'AMM du 10 juin 2018 (mise à jour du RCP suite à la réévaluation européenne, rubriques indications, posologie, mises en garde et effets indésirables)	
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

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/04/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 décembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de CALCITONINE PHARMY II 100 UI/1 ml restait faible dans la maladie de Paget et l'hypercalcémie d'origine maligne et insuffisant dans la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.

Depuis cette évaluation, des modifications substantielles ont été apportées au RCP de ces spécialités en juin 2018. Ces modifications ont fait suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la calcitonine réalisée par l'EMA en août 2012^{3,4}. L'EMA avait conclu que l'utilisation au long cours de calcitonine entraînait un risque accru de cancer et que sa balance bénéfice/risque demeurait positive en cas d'utilisation de courte durée. Pour prendre en compte le risque accru de cancer, des restrictions d'utilisation ont été préconisées :

- durée de traitement désormais limitée à la durée la plus courte possible et la dose efficace minimale ;
- restriction de l'indication dans la maladie de paget au dernier recours avec une durée maximale de traitement limitée à 3 mois sauf situations exceptionnelles (par exemple 6 mois en cas de risque de fractures pathologiques).

En juin 2018, le bureau de la commission de la Transparence a décidé de procéder à la réévaluation, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, du service médical rendu de l'ensemble des spécialités à base de calcitonine.

³ 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

⁴ 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 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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.
- 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. »

03.2 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.

En raison 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) la durée de traitement dans toutes les indications doit être limitée à la période la plus courte possible et en utilisant la dose efficace minimale.

Prévention de la perte osseuse aiguë

La posologie recommandée est de 100 U.I. par jour ou 50 U.I. deux fois par jour, en administration sous-cutanée ou intramusculaire. La dose peut être réduite à 50 U.I. par jour au début de la remobilisation. La durée de traitement recommandée est de 2 semaines et **dans tous les cas ne doit pas excéder 4 semaines, en raison du risque accru de cancer associé à une utilisation au long cours de calcitonine.**

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 de traitement doit être arrêtée dès qu'il s'avère efficace pour le patient et que les symptômes ont disparu. **La durée de traitement ne doit pas normalement 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.

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 ou la déoxyypyridinoline 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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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.

Le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité. Il a fourni les résultats d'une méta-analyse en réseau identifiée dans la littérature ayant évalué l'effet de divers traitements dans la prise en charge de douleurs complexes⁵. Selon les auteurs de cette méta-analyse, leurs conclusions doivent être interprétées avec prudence. Leur principale conclusion était 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). A noter que si la plupart des traitements évalués ont montré une certaine efficacité au cours du suivi à court terme, seuls les bisphosphonates, les vasodilatateurs et les antagonistes des récepteurs NMDA ont montré un bénéfice en termes de réduction de la douleur à long terme par rapport au placebo.

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.

04.2 Qualité de vie

Aucune donnée n'est disponible.

04.3 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 20 novembre 2011 au 31 décembre 2016).

► Le RCP a été mis à jour pour préciser qu'il existe un risque accru de cancer :

- Dans la rubrique effets indésirables : « Tumeurs bénignes, malignes ou non précisées. Fréquent : cancer (lors de l'utilisation au long cours) »

- Dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi :

« L'analyse d'essais cliniques contrôlés et randomisés conduits chez des patients ayant de l'arthrose ou de l'ostéoporose a montré que la calcitonine était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de cancer comparativement aux patients traités avec le placebo. Ces essais ont montré une augmentation du risque absolu de survenue du cancer allant de 0,7 % à 2,4 % chez les patients traités au long cours avec la calcitonine, comparativement au placebo. Dans ces essais, les patients étaient traités avec des formes orales ou intra nasales. Cependant, il est probable qu'une augmentation du risque apparaisse quand la calcitonine est administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, en particulier lors de

⁵ Wertli MM1 et al. Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1)--a network meta-analysis. *Pain Med.* 2014;15(9):1575-89. doi: 10.1111/pme.12466.

l'utilisation au long cours, de par l'exposition systémique à la calcitonine plus élevée avec les formes injectables qu'avec les autres formulations. »

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.

04.4 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 CALCITONINE PHARMY II est estimé à 15 401 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'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 CALCITONINE PHARMY II 50 UI/0,5 ml, 13 935 boîtes en 2016, 10 784 en 2017 et 1 695 en 2018,
- pour CALCITONINE PHARMY II 100 UI/1ml, 24 255 boîtes en 2016, 26 222 en 2017 et 23 708 en 2018.

04.5 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 décembre 2011, la place de CALCITONINE PHARMY II dans la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine ne peut être précisée, comme déjà indiqué par la Commission en 2009 et 2011.

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 2014⁶. 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

⁶ Singer F. et al. Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2014;4408–22.

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 bisphosphonates⁶.

Selon les recommandations récentes de 2019⁷ 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 1^{ère} 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 rénale⁸.

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 CALCITONINE PHARMY II 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 aiguës⁹ ainsi que plusieurs publications d'experts^{10,11,12,13} ont été prises en compte.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Walsh J. et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance. Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients 2016.

¹⁰ Goldner W, « Cancer-related hypercalcemia », Journal of Oncology Practice, 2016, 12 (5): 426-32.

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

¹² Sternlicht H et al. « Hypercalcemia of malignancy and new treatment options », Therapeutics and clinical risk management, 2015, 11: 1779-88.

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 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 2011¹³, « 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} intention⁹. Selon le collège français des enseignants en rhumatologie (COFER)¹⁴, 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 bisphosphonates¹⁰.

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 rénale⁹.

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 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 CALCITONINE PHARMY II n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

¹³ Hamel C. Le traitement des urgences oncologiques (1re partie) – Hypercalcémie, compression médullaire épanchements péricardiques et épanchements pleuraux. Pharmactuel 2011 (44) :19-36

¹⁴ <http://www.lecofer.org/item-cours-1-28.php>

05 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 7 décembre 2011 doivent être modifiées comme suit.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 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, la calcitonine 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.

5.1.2 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 CALCITONINE PHARMY II 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,
- CALCITONINE PHARMY II 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.

5.1.3 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 CALCITONINE PHARMY II 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,
- CALCITONINE PHARMY II 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.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités CALCITONINE PHARMY II 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.