

Mise au point sur les médicaments contenant des calcitonines

Introduction

La calcitonine est utilisée dans la pratique clinique depuis plus de 20 ans. Les indications approuvées pour les spécialités contenant de la calcitonine dans les Etats membres de l'Union européenne ont varié d'un état à l'autre. Elles incluaient notamment :

- la prévention et le traitement de l'ostéoporose de différentes étiologies,
- la douleur osseuse due à l'ostéolyse ou aux fractures ostéoporotiques,
- la maladie de Paget,
- l'hypercalcémie d'origine maligne,
- le syndrome de Sudeck.

Dans le cadre d'une harmonisation européenne, l'efficacité des médicaments contenant de la calcitonine a été réévaluée pour ces différentes indications par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'agence européenne. Cette réévaluation a été effectuée sur la base des données (études cliniques, références bibliographiques,...) présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché concernées.

Ce sont sur les données suivantes d'efficacité et de tolérance que s'est basé l'avis du CSP portant modification des indications des spécialités pharmaceutiques injectables à bases de calcitonine.

Efficacité

Indications relatives à l'ostéoporose

Indications initiales

- a) Ostéoporose chez la femme ménopausée ; traitement de l'ostéoporose chez les patients présentant une faible densité minérale osseuse avérée et/ou des signes radiographiques de dégénérescence de fractures vertébrales ; traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée.
- b) Prévention de l'ostéoporose postménopausique ; prévention de la perte rapide de masse osseuse chez la femme ménopausée en bonne santé présentant des fractures de risque d'ostéoporose.

Révision des indications

- a) Dans la plupart des études évaluant l'effet de la calcitonine sur la densité minérale osseuse ou sur le contenu minéral osseux chez les patients atteints d'ostéoporose, la calcitonine est utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée, à des doses allant de 50 UI tous les deux jours à 100 UI par jour.
Ces études sont d'une taille relativement réduite, les méthodes de mesure de la masse osseuse sont limitées, la randomisation est insuffisamment décrite et, dans la plupart des cas, elles incluent moins de 30 patients.
Par ailleurs, aucune étude contrôlée randomisée utilisant les fractures comme critère d'évaluation primaire n'a été réalisée.
En outre, il n'a été révélé aucun trouble de la minéralisation ni aucune inhibition anormale du renouvellement osseux.
- En conséquence, au regard de l'indication, le CSP a considéré que les données d'efficacité de la calcitonine par voie injectable sont insuffisantes. L'indication dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée ne peut être maintenue.

- b) Aucune étude portant sur l'efficacité de la calcitonine de saumon injectable dans la prévention de l'ostéoporose n'a été publiée.

Cependant, plusieurs études contrôlées ont montré que la calcitonine, administrée de façon quotidienne ou intermittente, réduisait la résorption osseuse et augmentait la masse osseuse ou la densité minérale osseuse, en particulier au niveau du rachis lombaire chez des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique. De plus, la calcitonine inhibe la résorption osseuse en induisant une inactivation presque immédiate de la motilité des ostéoclastes qui jouent un rôle dans la résorption osseuse. De par ses effets inhibiteurs sur les ostéoclastes, la calcitonine est donc utilisée avec succès dans le traitement des troubles de perte osseuse lors d'un renouvellement osseux rapide.

- Le CSP a ainsi considéré que la calcitonine par voie injectable n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique. Toutefois, au vu des données présentées, une indication dans la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes, a été octroyé par le CSP.

Prévention de la perte osseuse lors d'une immobilisation prolongée, notamment au cours des paraplégies

Indication initiale

Prévention de la perte osseuse lors d'une immobilisation prolongée, notamment au cours des paraplégies.

Révision de l'indication

L'efficacité de la calcitonine de saumon a été étudiée après immobilisation, chez des patients paraplégiques. Les résultats des deux études principales n'ont pas été cohérents, la seconde étude ne confirmant pas l'effet positif observé dans la première étude, qui suggérait que la calcitonine pouvait éviter la perte osseuse pendant l'immobilisation due à une paraplégie.

- En conséquence, le CSP a considéré que la calcitonine par voie injectable n'a pas fait la preuve suffisante de son efficacité dans l'indication « Prévention de la perte osseuse lors d'une immobilisation prolongée, notamment au cours des paraplégies » pour que celle-ci soit maintenue.

Ostéoporose et douleur

Indications initiales

Douleur causée par des fractures vertébrales dues à l'ostéoporose postménopausique ; Traitement du syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique aigu, récent et douloureux ;
Douleur osseuse induite par l'ostéoporose (douleur chronique).

Révision des indications

De nombreuses études cliniques évaluant la calcitonine dans le traitement du syndrome de tassement vertébral dû à l'ostéoporose, semblent suggérer un effet analgésique de la calcitonine, mais les études contrôlées versus placebo sont très peu nombreuses. Aucune étude comparative avec des analgésiques de référence n'a été effectuée.

Des études ont été faites afin de déterminer si cet éventuel effet analgésique de la calcitonine pouvait être utilisé dans le traitement de la douleur due à l'ostéoporose, en particulier dans le syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral. Des études ouvertes ont indiqué un soulagement de la douleur, mais une évaluation adéquate de ce paramètre doit être basée sur des études randomisées contrôlées versus placebo.

En outre :

- Aucun des essais n'a donné de définition radiographique de la fracture vertébrale à l'état de base chez les patients inclus.
 - Les études ont inclus des échantillons de taille réduite et aucun calcul statistique de la taille des échantillons n'a été effectué.
 - Dans 3 études, le délai entre l'apparition des fractures et le début du traitement n'a pas été mentionné.
 - Les données démographiques sur la population étaient généralement manquantes.
 - Les doses de calcitonine utilisées ont varié d'une étude clinique à l'autre, de même que les critères d'évaluation.
 - Les rapports d'experts étaient généralement absents ou d'une qualité insuffisante.
 - La méthode statistique utilisée n'a été, dans la plupart des études, ni expliquée ni décrite en détails. Des mesures répétées ont été réalisées, mais elles n'ont pas été évaluées avec un test statistique adéquat. Le retrait de patients en raison d'effets secondaires n'a été ni analysé ni signalé.
- Le CSP a ainsi considéré que la calcitonine injectable n'a pas montré d'efficacité ni dans le traitement de la douleur causée par les fractures vertébrales dues à l'ostéoporose postménopausique, ni dans le traitement du syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique aigu, récent et douloureux ni dans le traitement de la douleur osseuse provoquée par l'ostéoporose (douleur chronique). Au vu des données présentées, les indications relatives à la douleur et à l'ostéoporose ne peuvent être maintenues.

Douleur due aux métastases osseuses

Plusieurs études publiées relatives à l'utilisation des calcitonines dans cette indication, notamment plusieurs études en double-insu contrôlées versus placebo et de nombreuses études non contrôlées, ont été examinées par le CSP.

Après évaluation de ces études, il est apparu qu'en raison de la variabilité des effets observés, aucune dose optimale n'a été clairement définie pour la calcitonine et qu'une relation effet / dose claire n'a pas été montrée. La durée optimale du traitement est de plus incertaine.

- En conséquence, le CSP a considéré que la calcitonine par voie injectable n'a pas montré de preuve suffisante d'efficacité pour conserver une indication dans le traitement de la douleur due aux métastases osseuses.

Maladie de Paget

La calcitonine est utilisée dans le traitement de la maladie de Paget depuis la fin des années 60. et De nombreux rapports ont été publiés attestant de son efficacité. De façon synthétique, une rémission des symptômes, des manifestations radiologiques et/ou des marqueurs biologiques est obtenue chez environ 50 à 70 % des patients avec une réduction de 80 % des marqueurs du renouvellement osseux.

- Au vu des données présentées, le CSP a considéré que l'efficacité de la calcitonine par voie injectable a suffisamment été démontré dans le traitement de la maladie de Paget. L'indication dans la maladie de paget est dès lors maintenue.

Hypercalcémies d'origine maligne

Le traitement des hypercalcémies d'origine maligne repose sur trois axes thérapeutiques :

- traitement de la maladie sous-jacente (si possible),
- réhydratation
- traitement médical visant à réduire une résorption osseuse ostéoclastique excessive.

Les données présentées lors de la réévaluation montrent que la calcitonine réduit la calcémie par inhibition de la résorption osseuse et par augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.

- En conséquence, le CSP a considéré que la calcitonine par voie injectable a sa place dans le traitement des hypercalcémies d'origine maligne. L'indication relative au traitement des hypercalcémies malignes est maintenue.

Syndrome de Sudeck (algodystrophie)

Cette indication n'a fait l'objet d'aucune étude prospective randomisée de qualité. Les limites des essais cliniques présentés dans le cadre de la réévaluation incluent l'utilisation de critères variables, l'absence de groupes placebo, l'incapacité à contrôler la durée des symptômes et le petit nombre de patients.

- Dès lors, le CSP a considéré que, n'ayant pas de données suffisantes d'efficacité pour l'utilisation de la calcitonine par voie injectable dans le traitement du syndrome de Sudeck (algodystrophie), l'indication ne peut être maintenue.

Sécurité d'emploi

La calcitonine est généralement très bien tolérée.

D'après la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (rapports provenant de 28 pays sur une période d'environ 25 ans), les mentions les plus fréquemment rapportées sont : nausée (250), vomissement (148) et bouffées vasomotrices (145).

Trois cas de décès ont été signalés : dans un cas le décès a été associé à une tachycardie non spécifique et dans deux cas à une hypercalcémie.

Les réactions allergiques graves sont rares. Une utilisation chronique a été associée à la formation d'anticorps, mais la signification clinique de cette production d'anticorps reste inconnue.