



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

calcium (carbonate) + cholécalciférol (ou vitamine D3)

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI, comprimé à sucer

B/60 (CIP : 34009 369 606 0 2)

B/180 (CIP : 34009 373 884 1 2)

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer

B/60 (CIP : 34009 344 280 4 3)

B/180 (CIP : 34009 372 058 0 1)

CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/ 400 UI, comprimé à sucer ou à croquer

B/60 (CIP : 34009 358 140 5 0)

CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer

B/60 (CIP : 34009 354 765 0 0)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	A12AX (calcium et vitamine D)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI :</p> <ul style="list-style-type: none">- « Prévention et traitement des carences vitamino D-calciques.- Apport vitamino-calcique associé au traitement spécifique de l'ostéoporose, chez les patients à risque de carence en vitamine D et en calcium ». <p>OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/ 400 UI CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI</p> <ul style="list-style-type: none">- « Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.- Apport vitamino-calcique associé aux traitements de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale :</p> <ul style="list-style-type: none">- OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI: 25 juillet 2005 (procédure de reconnaissance mutuelle ; pays rapporteur : Suède)- OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI : 3 janvier 1995- CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/ 400 UI : 18 janvier 2002- CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI: 26 juillet 2000 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	<p>2013</p> <p>A Voies digestives et métabolisme</p> <p>A12 Suppléments minéraux</p> <p>A12A Calcium</p> <p>A12AX Calcium en association avec la vitamine D et/ou d'autres substances</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/12/2009 (JO du 26/01/2010).

Dans ses derniers avis de renouvellement d'inscription, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important dans les indications de l'AMM. Ces avis ont été rendus :

- le 18 mars 2009 pour CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- le 23 septembre 2009 pour CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- le 11 avril 2012 pour OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI, comprimé à sucer et pour OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI :

- « Prévention et traitement des carences vitamino D-calciques.
- Apport vitamino-calcique associé au traitement spécifique de l'ostéoporose, chez les patients à risque de carence en vitamine D et en calcium ».

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI

CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/ 400 UI

CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI

- « Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Depuis les précédents avis, le laboratoire a fait état de deux méta-analyses ayant évalué l'effet préventif de la vitamine D, associée ou non au calcium, pour prévenir la survenue de fractures et/ou des chutes chez des femmes âgées :

► La méta-analyse de Murad publiée en 2011¹ a inclus les études randomisées dans lesquelles de la vitamine D, seule ou en association avec du calcium, a été utilisée majoritairement chez des femmes âgées (78% de femmes avec un âge moyen de 76 ans), pour prévenir la survenue des chutes, soit 26 essais randomisés (n = 45 782). L'utilisation de la vitamine D a été associée à une réduction du risque de chute (rapport des cotes de 0,86, IC 95% [0,77 ; 0,96]). Cet effet a été plus important chez les patients ayant une carence en vitamine D et lorsque la vitamine D était associée au calcium. Mais le niveau de preuve est faible du fait de la mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études et de l'existence de biais de publication.

► La méta-analyse de Bischoff-Ferrari² (2012) a inclus les études randomisées dans lesquelles de la vitamine D (quotidienne, hebdomadaire, ou tous les 4 mois), seule ou en association avec du calcium, a été utilisée chez des femmes âgées de plus de 65 ans (91 % de femmes avec un âge moyen de 76 ans), pour prévenir la survenue des fractures. La méta-analyse porte sur 11 essais randomisés versus groupe contrôle (placebo ou calcium seul) incluant 31 022 patients avec 1 111 incidents de fractures de hanche et 3 770 fractures non vertébrales. Le critère principal était l'incidence des fractures de la hanche et des fractures non vertébrales.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour le risque de fracture de hanche. Néanmoins, une réduction du risque de fracture de la hanche de 30% (hasard ratio de 0,70 ; IC 95% [0,58 ; 0,86]) et du risque de fracture non vertébrale de 14% (hasard ratio de 0,86 ; IC 95% [0,76 ; 0,96]) a été observée dans le sous-groupe de patients ayant reçu au moins 800 UI/jour de vitamine D.

Autres données

► Dans l'étude de Jackson³ (2006), randomisée en double aveugle, ayant inclus 36 282 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, l'effet de 1 000 mg/j de calcium (carbonate) + 400 UI de vitamine D3 sur le risque de fractures a été évalué versus placebo. Parmi les femmes ménopausées en bonne santé, la prise de l'association s'est traduite par une légère amélioration de la densité minérale osseuse de la hanche, sans réduction significative du risque de fractures de la hanche ; le risque de calculs rénaux a été accru.

► Une revue systématique de la Cochrane (2014)⁴ a évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine D +/- calcium sur la survenue de fractures chez des femmes ménopausées et chez les hommes âgés de plus de 65 ans. La méta-analyse a inclus 53 études (91 791 sujets). L'association vit D + Calcium a réduit de 16% le risque de fracture de la hanche en comparaison à l'absence de supplémentation. Par contre, l'association vit D + calcium n'a été plus efficace que la

1 Murad MH et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(10):2997-3006.

2 Bischoff-Ferrari HA et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med 2012;367(1):40-9.

3 Jackson RD. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006;354:669-83

4 Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD000227.

seule supplémentation calcique pour la prévention de fractures (toute localisation). Cette analyse n'a pas été faite en tenant compte de la présence ou non d'une ostéoporose.

► L'intérêt de la supplémentation en calcium (avec ou sans vitamine D) pour prévenir la survenue des fractures a été remis en question dans les résultats de deux méta-analyses récentes :

L'une⁵ a évalué l'effet d'un apport calcique supplémentaire (alimentaire ou par supplémentation médicamenteuse) sur la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de cinq sites (colonne vertébrale, col du fémur, hanche, corps entier et avant-bras) chez des sujets adultes âgés de plus de 50 ans. La méta-analyse a concerné 59 essais comparatifs randomisés, 51 ayant évalué une supplémentation en calcium (12 257 patients) et 15 l'apport alimentaire (1 533 patients). Les résultats ont été les suivants :

- L'augmentation du calcium alimentaire a augmenté la DMO entre 0,6% et 1,0% au niveau de la hanche et de l'ensemble du corps après 1 an, et entre 0,7% et 1,8% après 2 ans au niveau de ces deux sites ainsi qu'au niveau de la colonne vertébrale et du col du fémur. La DMO n'a pas été modifiée au niveau de l'avant-bras.
- La supplémentation calcique a entraîné une augmentation de la DMO entre 0,7% et 1,8% au niveau des cinq sites osseux après 1 an, 2 ans et 2,5 ans de traitement. Mais ensuite, l'augmentation de la DMO est revenue au niveau observé après 1 an de traitement.
- Les augmentations de DMO observées ont été similaires, que l'apport de calcium soit alimentaire ou par suppléments, et ce, quelle que soit la dose de calcium (supérieure ou inférieure à 1 000 mg/j ou à 500 mg/j) et l'apport calcique de base (supérieur ou inférieur à 800 mg/j). L'effet observé sur la DMO n'a pas non plus été plus élevé lorsque le calcium a été associé à de la vitamine D (quelle que soit la dose), y compris chez les patients ayant une concentration faible en 25-OH-vitamine D3.
- Selon les auteurs, augmenter l'apport en calcium par l'alimentation ou par la supplémentation entraîne des augmentations de la DMO, non progressives, faibles, et qui ont peu de chances d'entraîner une réduction significative du risque de fracture.

L'autre⁶ a évalué l'effet de l'apport calcique (alimentaire, par supplémentation médicamenteuse avec ou sans vitamine D) sur la prévention des fractures chez des sujets adultes âgés de plus de 50 ans. Pour l'augmentation de l'apport alimentaire en calcium, les données proviennent de 2 études comparatives randomisées (262 patients) et de 44 études de cohorte ayant évalué le lien entre la prise alimentaire de calcium (37 études), de lait (14 études) ou de produits laitiers (8 études) et la survenue de fractures. Pour la supplémentation calcique, les données proviennent de la méta-analyse de 26 études comparatives randomisées. Les résultats sont les suivants :

- La plupart des études de cohorte sur le calcium alimentaire, le lait ou les produits laitiers n'ont pas montré d'association entre l'apport en calcium et le risque de fracture. Ce résultat est valable que l'apport calcique soit alimentaire (14 sur 22 études pour toutes localisations, 17 sur 21 études pour la hanche, 7 sur 8 études pour les vertèbres, 5 sur 7 études pour l'avant-bras), soit sous forme de lait (25 sur 28 études) ou de produits laitiers (11 sur 13 études). La seule étude randomisée examinant séparément l'apport alimentaire en calcium n'a pas montré d'association significative avec le risque de fracture (200 patients seulement).
- Pour l'apport sous forme de suppléments en calcium, la méta-analyse des études randomisées met en évidence une réduction du risque total de fracture de 11% (20 études, 58 573 patients ; RR = 0,89, IC95% [0,81 ; 0,96]) et du risque de fracture vertébrale de - 14% (12 études, 48 967 patients ; RR = 0,86, IC95% [0,74 ; 1,00]), mais pas du risque de fracture de la hanche (13 études, 56 648 patients ; RR = 0,95, IC95% [0,76 ; 1,18]), ou de l'avant-bras (8 études, 51 775 ; RR = 0,96, IC95% [0,85 ; 1,09]).
- De plus, l'analyse des résultats (examen visuel du graphe en entonnoir ou « funnel plot » en anglais), régression de Egger) met en évidence l'existence de biais en faveur de la supplémentation en calcium. Si la méta-analyse ne tient compte que des quatre essais randomisés à plus faible risque de biais (44 505 patients), aucun effet sur le risque de fracture, quel que soit le site, n'est alors mis en évidence. Les résultats sont similaires entre

⁵ Tai V et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;351:h4183.

⁶ Bolland ML et al. Calcium intake and risk of fracture : systematic review. BMJ 2015;351:h4580.

les études où le calcium a été administré seul ou en association à de la vitamine D. Une seule étude a montré une diminution significative du risque de fracture avec la supplémentation en calcium^{7,8}. Elle a été réalisée chez des femmes âgées, fragiles, vivant en institution et ayant un faible apport en calcium alimentaire et de faibles taux de vitamine D.

- Les auteurs concluent que l'apport de calcium par l'alimentation n'est pas associé au risque de fracture et il n'y a pas de preuve d'essais cliniques qu'augmenter cet apport prévient les fractures. Les preuves que les suppléments en calcium préviennent les fractures sont faibles et mal établies (« weak and inconsistent »).

Selon un éditorial accompagnant la publication de ces deux travaux, la dose de calcium à administrer dépend de l'apport calcique recommandé. L'alimentation permet de couvrir les besoins calciques de la majorité des patients si cet apport est de 700 à 800 mg/j. En revanche, l'apport alimentaire sera généralement insuffisant si l'apport recommandé est d'au moins 1 200 mg/j et celui en vitamine D de 800 à 1 200 UI/j (cf. certaines recommandations, comme celles de la NOF⁹). Les deux méta-analyses précédentes laissent penser que l'apport calcique est inutile, quelle que soit la dose. On notera que les doses les plus fortes exposent les patients à des effets indésirables gênants (constipation, calculs rénaux notamment), alors qu'il n'est pas établi que ces apports permettent de réduire significativement le risque fracturaire^{10,11,12,13}.

Au total, selon ces deux méta-analyses récentes, l'augmentation de l'apport calcique (alimentaire ou par suppléments) ne devrait être envisagée que lorsque les apports alimentaires sont insuffisants, ce qui implique une évaluation individuelle des besoins. Dans les autres situations, l'intérêt de cet apport n'est pas bien établi.

Dans la majorité des études ayant évalué l'efficacité des médicaments anti-ostéoporotiques (notamment les bisphosphonates), une co-administration de calcium + vitamine D a été également faite. En l'absence d'étude établissant la non-infériorité des bisphosphonates sans calcium + vitamine D, la co-administration reste recommandée.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance pour les spécialités à base de l'association de calcium/vitamine D3 exploitées par le laboratoire TEVA à partir des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 01/11/2007 au 31/10/2013). Depuis la commercialisation de ces spécialités le 04 juin 2006 et jusqu'au 31 octobre 2013, l'exposition est estimée à 2 248 304 patient-années. Depuis la première commercialisation et jusqu'au 31 décembre 2013, 244 cas correspondant à 420 effets indésirables (EI) ont été notifiés, dont 31% (133/420) d'effets indésirables graves (EIG). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- des troubles gastro-intestinaux (148 EI sur les 420 enregistrés dans la base de données de PV, soit 35% de l'ensemble des EI). Il s'agit d'EI non graves, tels que douleurs abdominales (n= 24) et inconfort abdominal (n= 12), diarrhée (n =21), et nausées (n =25). Les troubles gastro-intestinaux à type de constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques et

⁷ Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.

⁸ Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.

⁹ US National Osteoporosis Foundation : NOF : <http://nof.org/calcium>

¹⁰ Snellman G, Byberg L, Lemming EW, et al. Long-term dietary vitamin D intake and risk of fracture and osteoporosis: a longitudinal cohort study of Swedish middle-aged and elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;jc20131738.

¹¹ Warensjo E, Byberg L, Melhus H, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2011;342:d1473.

¹² Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146-55.

¹³ Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4265-72.

diarrhées sont décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces spécialités.

- des affections de la peau et des tissus sous cutanés (environ 11% de l'ensemble des EI). Il s'est agi principalement : éruption prurigineuse (1), prurit (3), urticaire (2), rash cutané (3), sensation de brûlure cutanée (1) et une modification de la couleur des cheveux (1). Un cas grave de photodermatose a également été rapporté pendant la période.

L'hypercalcémie est un risque important identifié lors d'un traitement vitamino-calcique. Dix cas d'hypercalcémie, dont un cas durant la période considérée, ont été rapportés en association avec une des spécialités dont le laboratoire Teva est titulaire d'AMM.

Conformément à la demande des autorités réglementaires autrichiennes du 2 décembre 2010, les cas de calcifications vasculaires et de calciphylaxies ont aussi fait l'objet d'une revue cumulative lors de l'élaboration du PSUR. La rareté des cas rapportés et l'existence de facteurs de confusion (insuffisance rénale, maladie auto-immune, prise concomitante d'autre médicament) rend l'imputabilité de ces événements aux spécialités à base de Ca + vitamine D hasardeuse. Ces effets continuent à être surveillés dans le cadre d'une pharmacovigilance PV de routine.

■ Selon le RCP, les principaux effets indésirables de l'association calcium + vitamine D sont :

- des troubles métaboliques peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie (fréquence $\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- des troubles digestifs : constipation, flatulence, nausées, douleur abdominale et diarrhée.
- dyspepsie, prurit, rash cutané et urticaire (de survenue très rare). Ces effets ont été ajoutés au RCP depuis le précédent avis de la Commission.

■ Risque cardiovasculaire associé à la prise de calcium

Des données de tolérance^{14,15,16,17,18,19,20,21,22} ont été publiées sur le risque cardiovasculaire associé aux spécialités à base de calcium. La Commission de la Transparence a analysé ces données en 2012²³ et a conclu que celles-ci ne permettaient pas de conclure à une augmentation du risque cardiovasculaire associée à la supplémentation calcique. Il n'a pas de donnée nouvelle susceptible de modifier cette conclusion.

■ Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

¹⁴ Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 2008;336:262-6.

¹⁵ Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3691.

¹⁶ Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. Circulation 2007;115: 846-54.

¹⁷ Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006;354:669-83.

¹⁸ Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011;342:d2040.

¹⁹ Manson JE, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification. Menopause 2010;17:683-691.

²⁰ Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4,5-year follow-up. J Bone Miner Res 2011; 26: 35-41.

²¹ Wang L, Manson JE, Song Y, et al. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med 2010; 152: 315-23.

²² Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium : a systematic review of health outcomes. Evidence report no 183. (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center under contract no HHSA 290-2007-10055-I.) AHRQ publication no 09-E015. Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.

²³ Avis du 11 avril 2012 de la Commission de la transparence pour CACIT VITAMINE D3, CALCIDOSE VITAMINE D3, CALCIPRAT VITAMINE D3, FIXICAL VITAMINE D3 et OROCAL VITAMINE D3.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015) :

- OROCAL VITAMINE D3 a fait l'objet de 507 910 prescriptions (dont 225 999 pour la forme 500 mg/400 UI et 281 911 pour la forme 500mg/200UI).
- CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.
- CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI a fait l'objet de 2 305 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Un apport suffisant en vitamine D et calcium doit être observé aux différents âges de la vie, particulièrement aux âges extrêmes. La carence vitamino D-calcique est un facteur de risque important de l'ostéoporose.

Selon les préconisations du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO, 2012), un apport quotidien de calcium d'environ 1 200 mg et un apport de vitamine D compris entre 800 et 1200 UI par jour sont nécessaires. Cet apport est prioritairement alimentaire, les recommandations insistant par ailleurs sur la nécessité d'évaluer les apports de calcium pour chaque patient. Une supplémentation en calcium peut s'avérer nécessaire chez les patients carencés ou à haut risque de carence (apports alimentaires en calcium insuffisant, exposition solaire nulle ou quasi nulle, pathologie ou traitement hypocalcémiant).

L'Académie de Médecine dans son rapport de février 2012²⁴ sur la vitamine D, a par ailleurs indiqué qu'une supplémentation en vitamine D sans apport en calcium se révèle inefficace pour la minéralisation osseuse.

OROCAL VITAMINE D3 apporte 500 mg de calcium (sous forme de carbonate) et 400 UI de vitamine D3. Il est indiqué lorsque les apports alimentaires en calcium et vitamine D ne suffisent pas à couvrir les besoins dans les situations suivantes :

- prévention et traitement des carences en vitamine D et en calcium (dosage à 500 mg/200UI), correction des carences vitamino-calciques uniquement chez les sujets âgés (pour le dosage à 500 mg/400UI).
- pour un apport supplémentaire de calcium et vitamine D3, comme adjuvant aux traitements spécifiques de l'ostéoporose tels que les bisphosphonates chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

Plusieurs recommandations récentes sont également disponibles :

Dans le cadre du traitement de l'ostéoporose :

- Selon la HAS^{25,26} « avant tout traitement spécifique, on procèdera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse. »
- Selon une actualisation de 2012 par plusieurs sociétés savantes²⁷ des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique publiées en 2006 par la

²⁴ Salle B, Duhamel JF, Académie Nationale de Médecine, Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D : Rapport, conclusions et recommandations.

²⁵ Ostéoporose. Webzine de la HAS, 5 décembre 2011.

²⁶ Les médicaments de l'ostéoporose. Haute Autorité de Santé, Fiche de Bon usage du médicament, juin 2014

²⁷ Actualisation de 2012 sous l'égide de la section os de la Société française de rhumatologie (SFR) et du groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRID) en collaboration avec des sociétés savantes (Collège national des gynécologues et obstétriciens français, groupe d'étude de la ménopause et du vieillissement hormonal, Société française de chirurgie orthopédique, Société française d'endocrinologie, Société française de gériatrie et de gérontologie) des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post ménopausique publiées en 2006 par la Haute Autorité de Santé.

Haute Autorité de santé (HAS), « l'efficacité de la supplémentation calcique administrée seule, dans le but de prévenir les fractures ostéoporotiques n'est pas clairement démontrée. [...] Une méta-analyse de 29 essais thérapeutiques randomisés (63 897 patients d'âge moyen 67,8 ans)²⁸ a montré que l'efficacité se manifestait essentiellement chez les patients de plus de 70 ans dont les apports alimentaires en calcium étaient insuffisants (moins de 700 mg par jour) et lorsqu'il était associé une supplémentation vitaminique D aux doses recommandées. L'association d'une incidence accrue des événements cardiovasculaires et de la supplémentation calcique chez les femmes âgées a été suggérée. Elle a été rapportée essentiellement chez les sujets dont l'apport calcique alimentaire spontané était déjà suffisant, mais elle n'est pas confirmée par toutes les études. Les apports quotidiens optimaux doivent être de 1200 mg chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans, et il est conseillé de privilégier les apports alimentaires (produits laitiers et eaux minérales riches en calcium) (Accord professionnel). En pratique, il est possible d'évaluer les apports alimentaires par un auto-questionnaire fréquentiel (Annexe 3) Une supplémentation en vitamine D doit être associée en cas d'insuffisance. »

- Selon une actualisation de 2014 par plusieurs sociétés savantes des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite publiées en 2003 par la Haute Autorité de Santé (HAS), « l'administration de calcium et vitamine D sur les bases physiopathologiques est largement réalisée lors de la prescription de GC, mais son bénéfice n'est pas établi. En effet, l'observation des groupes placebo des grands essais thérapeutiques, dans lesquels les patients reçoivent des doses physiologiques de calcium et vitamine D, montre que la perte osseuse et les fractures ne sont pas prévenues dans ces groupes^{29,30,31,32} [...] Les apports en calcium recommandés par le Programme National Nutrition Santé (PNSS) sont de 800–1 200 grammes. Pour couvrir ces besoins, il faut consommer 4 produits laitiers par jour (yaourts, fromages frais, laits fermentés, fromages, lait). Par ailleurs, l'association d'une incidence accrue des événements cardiovasculaires avec la supplémentation calcique chez les femmes âgées a été suggérée. Elle a été rapportée essentiellement chez les sujets dont l'apport calcique alimentaire spontané était déjà suffisant, mais elle n'est pas confirmée. Compenser les carences alimentaires en calcium réduit les facteurs de risque ajoutés de perte osseuse. Les apports doivent être évalués par une enquête alimentaire. La prescription systématique d'une supplémentation médicamenteuse de calcium n'est pas recommandée (Grade A). [...] Face à une situation de fragilité osseuse potentielle liée à la maladie inflammatoire sous-jacente et à l'utilisation des glucocorticoïdes, le dosage du taux sérique de vitamine D (25 OH vitamine D) est indiqué (Grade A). Il est recommandé d'obtenir une concentration sérique optimale de 25 OH vitamine D. Ce seuil optimal est de 30 ng/mL (75 nmol/L) basé sur les résultats d'études biologiques et cliniques non spécifiques à l'ostéoporose cortico-induite (Grade A). Compte tenu de cet objectif thérapeutique, il est recommandé de répéter une fois le dosage de 25 OH vitamine D pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation (Grade B). En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il est recommandé de prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra d'obtenir un taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL (Grade A). »

²⁸ Tang BM, Eslick GD, Newsom C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.

²⁹ Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.

³⁰ Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.

³¹ Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1999;339:292-9.

³² Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.

- Selon les recommandations anglaises du NOGG de 2013³³, « Calcium and vitamin D supplementation is widely recommended in older people who are housebound or living in residential or nursing homes, where vitamin D deficiency and low dietary calcium intake are common. Supplementation is also often advocated as an adjunct to other treatments for osteoporosis, as the clinical trials of these agents were performed in patients who were calcium and vitamin D replete. It has been suggested that calcium supplementation may potentially be associated with adverse cardiovascular outcomes, but these studies have been widely criticized and the putative association requires further clarification. Although a longitudinal cohort study also suggested an increased risk of cardiovascular events with calcium supplementation this was not seen with a high dietary intake of calcium. It may therefore be prudent to increase dietary calcium intake and use vitamin D alone, where the use of calcium and vitamin D supplementation might otherwise be considered. »

Concernant l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D + calcium pour prévenir les fractures en dehors des cas de carence en vitamine D ou d'ostéoporose, selon les recommandations nord-américaines du groupe de prévention USPSTF de 2013³⁴ :

- Les preuves sont insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque d'une supplémentation en vitamine D + calcium en prévention primaire des fractures chez les femmes préménopausées et chez les hommes.
- Les preuves sont insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque d'une supplémentation en vitamine D3 (> 400 UI) + calcium (> 1 000 mg) pour la prévention primaire des fractures chez les femmes ménopausées non institutionnalisées.

L'USPSTF s'est prononcé en défaveur de la supplémentation en vitamine D3 (< 400 UI) + calcium (< 1 000 mg) pour la prévention primaire des fractures chez les femmes ménopausées non institutionnalisées.

³³ Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013.

³⁴ Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2013;158:691-696.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 18 mars 2009, 23 septembre 2009 et 11 avril 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI

Prévention et traitement des carences vitamino-calciques

- ▀ Les carences vitamino-calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important lorsqu'une carence existe ou chez les patients à haut risque de carence (sujets très âgés institutionnalisés par exemple). Dans les autres situations, le bénéfice de la supplémentation n'est pas établi.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention. Une évaluation des apports alimentaires doit être faite avant d'envisager si besoin une supplémentation à visée préventive.
- ▀ Alternative médicamenteuse : en dehors d'OROCAL VITAMINE D3 500 mg, 200 UI, il n'y a pas d'autre spécialité apportant en association avec du calcium de la vitamine D3 à ce dosage (200 UI). De plus cette spécialité est indiquée en « prévention et traitement des carences vitamino D-calciques » alors que celles associant calcium et vitamine D3 (400 UI) le sont uniquement chez les sujets âgés.

Traitement d'appoint de l'ostéoporose

- ▀ Les fractures ostéoporotiques, notamment les tassements vertébraux et les fractures de hanche, se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement d'appoint.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint reste important.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention. La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses. Mais en dehors d'OROCAL VITAMINE D3 500 mg, 200 UI, il n'y a pas d'autre spécialité apportant en association avec du calcium de la vitamine D3 à ce dosage (200 UI). De plus cette spécialité est indiquée en « prévention et traitement des carences vitamino D-calciques » alors que celles associant calcium et vitamine D3 (400 UI) le sont uniquement chez les sujets âgés.

OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI

CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/ 400 UI

CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI

Correction des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé

- ▀ Les carences vitamino-calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important lorsqu'une carence existe ou chez les patients à haut risque de carence (sujets très âgés institutionnalisés par exemple). Dans les autres situations, le bénéfice de la supplémentation n'est pas établi.
- ▀ Ces spécialités sont un médicament de 1^{ère} intention. Une évaluation des apports alimentaires doit être faite avant d'envisager si besoin une supplémentation à visée préventive.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Traitement d'appoint de l'ostéoporose

- ▀ Les fractures ostéoporotiques, notamment les tassements vertébraux et les fractures de hanche, se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement d'appoint.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint reste important.
- ▀ Ces spécialités sont un médicament de 1^{ère} intention. La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI, OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI et CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.