

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 avril 2018

*carbonate de calcium***CACIT 500 mg, comprimé effervescent**

B/60 comprimés (CIP : 34009 329 998 5 9)

CACIT 1000 mg, comprimé effervescent

B/30 comprimés (CIP : 34009 330 000 4 2)

Laboratoire TEVA SANTE

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | A12AA04 (calcium carbonate) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | « Celles de la calcithérapie à fortes doses : - Carences calciques en période de croissance, de grossesse, d'allaitement. - Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité). » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| AMM | Date initiale : 22/02/1988 (procédure nationale) ; |
| Conditions de prescription et de délivrance | Médicament non soumis à prescription médicale. |
| Classification ATC | 2017 A Voies digestives et métabolisme A12 Suppléments minéraux A12A Calcium A12AA calcium A12AA04 calcium carbonate |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 26 juin 2013, la Commission a considéré que le SMR de CACIT 500 mg, comprimé effervescent et CACIT 1000 mg, comprimé effervescent était important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Celles de la calcithérapie à fortes doses :

- Carences calciques en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité pour CACIT 500 mg et 1000 mg.

4.1.1 Autres données

▮ Selon une revue de la littérature¹ et une revue Cochrane récente², l'impact de la supplémentation en calcium au cours de la grossesse sur le poids de naissance reste à établir.

▮ Selon une revue Cochrane³, une supplémentation calcique (> 1 g/j) au cours de la grossesse est associée à une réduction du risque d'éclampsie et de pré-éclampsie, en particulier chez les femmes ayant des apports faibles.

▮ Dans l'étude de Jackson⁴ (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)⁵ 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 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'une⁶ 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.

¹ Grieger, J, Clifton V. A review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight. *Nutrients* 2015;7: 153-178.

² Buppasiri P et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2: CD007079.

³ Hofmeyr G J et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst* 2014, Rev 6: CD001059.

⁴ Jackson RD. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83

⁵ 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.

⁶ Tai V et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4183.

L'autre⁷ 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 les 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 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^{8,9}. 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 ne modifie pas le risque de fracture et il n'y a pas d'essais cliniques démontrant que l'augmentation de cet apport prévient la survenue de 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 NOF¹⁰). 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^{11,12,13,14}.

⁷ Bolland ML et al. Calcium intake and risk of fracture : systematic review. BMJ 2015;351:h4580.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ US National Osteoporosis Foundation : NOF : <http://nof.org/calcium>

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

Au total, selon ces deux méta-analyses récentes, l'augmentation de l'apport calcique (alimentaire ou par suppléments) ne devrait être envisagé 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 (SBR couvrant la période du 01/09/2007 au 22/06/2012).

► Des modifications du RCP concernant les rubriques « mises en garde et précautions d'emploi », « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « effets indésirables », et « surdosage » ont été réalisées depuis l'avis précédent (cf annexe).

Selon le RCP, les principaux effets indésirables sont :

- Hypercalcémie, hypercalciurie.
- troubles digestifs de type constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales, diarrhée.

Risque cardiovasculaire associé à la prise de calcium

Des données de tolérance^{15,16,17,18,19,20,21,22,23} ont été publiées sur le risque cardiovasculaire associé aux spécialités à base de calcium. La Commission de la Transparence a analysé ces données en 2012²⁴ 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.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ Manson JE, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification. *Menopause* 2010;17:683-691.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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 HHS 290-2007-10055-I.) AHRQ publication no 09-E015. Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.

²⁴ 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 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 été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité CACIT 1000 mg est estimé à 47 635 et de la spécialité CACIT 500 mg à 13 857.

Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités 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 d'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 2012²⁵ 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.

Les spécialités CALCIT apportent 500 mg et 1 000 mg de calcium sous forme de carbonate. Elles sont indiquées lorsque les apports alimentaires en calcium ne suffisent pas à couvrir les besoins dans les situations suivantes :

- carences calciques en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.
- traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité).

Plusieurs recommandations récentes sont également disponibles :

Dans le cadre du traitement de l'ostéoporose :

- Selon la HAS^{26,27} « 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 savantes²⁸ des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique publiées en 2006 par la 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

²⁵ Salle B, Duhamel JF, Académie Nationale de Médecine, Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D : Rapport, conclusions et recommandations.

²⁶ Ostéoporose. Webzine de la HAS, 5 décembre 2011.

²⁷ Les médicaments de l'ostéoporose. Haute Autorité de Santé, Fiche de Bon usage du médicament, juin 2014

²⁸ 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.

patients d'âge moyen 67,8 ans)²⁹ 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^{30,31,32,33} [...] 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'induction qui permettra d'obtenir un taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL (Grade A). »
- Selon les recommandations anglaises du NOGG de 2013³⁴, « 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

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ 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.

³² 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.

³³ 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.

³⁴ Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013.

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 2013³⁵ :

- 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.

-

Au total, dans le traitement d'appoint des ostéoporoses:

- la supplémentation calcique est justifiée 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).
- d'autre part, 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.

Chez la femme enceinte, une supplémentation en calcium n'a d'intérêt que chez les femmes ayant une carence avérée en prévention d'une pré-éclampsie. La vitamine D, en l'absence de preuve suffisante quant à ses avantages, n'est pas systématiquement prescrite aux femmes enceintes. Une dose unique de 100 000 UI administrée au début du 6e ou du 7e mois est envisageable néanmoins aux femmes qui s'exposent peu au soleil ou dont la grossesse se déroule en hiver.

³⁵ 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 son avis précédent du 26 juin 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Carences calciques en période de croissance, de grossesse, d'allaitement.

- ▀ Les carences calciques en période de croissance, de grossesse et d'allaitement ne devraient plus exister aujourd'hui en France. Les carences calciques avérées ont des conséquences parfois graves sur le développement des enfants.
- ▀ Les spécialités CACIT entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ En situation de carence, le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

5.1.2 Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité).

- ▀ L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital. 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.
- ▀ Les spécialités CACIT entrent dans le cadre d'un traitement d'appoint. La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CACIT 500 mg et CACIT1 000 mg 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.

ANNEXE

Modifications des RCP de CACIT 500 mg et CACIT 1 000 mg. Seules les rubriques ayant fait l'objet d'une modification figurent dans ce tableau.

| RCP en vigueur au 26 août 2014 | RCP en vigueur (rectificatif du 13/04/2018) |
|---|---|
| <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie. <ul style="list-style-type: none"> En cas d'insuffisance rénale, contrôler régulièrement la calcémie et la calciurie et éviter l'administration de fortes doses. En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte et 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant. <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ Cyclines par voie orale Diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>+ Digitaliques Risque de troubles du rythme.</p> | <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> L'administration conjointe de calcium et de vitamine D doit être faite sous stricte surveillance de la calcémie et de la calciurie. Au cours d'un traitement à fortes doses et, en particulier, au cours d'un traitement concomitant avec de la vitamine D, des diurétiques thiazidiques et/ou des médicaments ou des nutriments (comme le lait) contenant du calcium, un risque d'hypercalcémie accompagnée d'une altération de la fonction rénale ou syndrome de Burnett peut survenir (voir rubrique 4.8). Ce risque concerne également les femmes enceintes prenant de fortes doses de calcium ainsi que les patients présentant une insuffisance rénale. Chez ces patients, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance et la calcémie et la calciurie doivent être contrôlées régulièrement. En cas d'insuffisance rénale, éviter l'administration de fortes doses. En cas de traitement de longue durée et/ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire de contrôler la calciurie et de réduire ou interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) chez l'adulte et 0,12 à 0,15 mmol/kg/24 h (5 à 6 mg/kg/24 h) chez l'enfant. <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ Cyclines par voie orale Diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>+ Digitaliques Risque de troubles du rythme.</p> |

Surveillance clinique, et s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
+ Bisphosphonates
Risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.
Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
+ Sels de fer
Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

Associations à prendre en compte

+ Diurétiques thiazidiques

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) ou rares (> 1/10 000).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie.

Affections gastro-intestinales

Rare : constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales, diarrhée.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Rare : prurit, rash cutané et urticaire.

En raison de la présence jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques.

Surveillance clinique, et s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
+ Bisphosphonates
Risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates.
Prendre les sels de calcium à distance des bisphosphonates (plus de 2 heures, si possible).
+ Sels de fer
Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium.

+ Hormones thyroïdiennes

Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.

Prendre les sels de calcium à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures, si possible)

+ Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium.

Prendre le strontium à distance des sels de calcium (plus de deux heures, si possible).

+ Zinc

Diminution de l'absorption digestive du zinc par le calcium.

Prendre les sels de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte

+ Diurétiques thiazidiques

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) ou rares (> 1/10 000).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie.

Fréquence indéterminée : En règle générale, le syndrome de Burnett n'est observé qu'en cas de surdosage (voir rubrique 4.9 « Surdosage »). Le syndrome de Burnett est généralement réversible à l'arrêt du médicament et à l'instauration d'un traitement spécifique (par exemple : diurèse forcée,...).

Affections gastro-intestinales

Rare : constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales, diarrhée.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Rare : prurit, rash cutané et urticaire.

En raison de la présence jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissement, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation.

Chez l'enfant, l'arrêt de la croissance staturo-pondérale peut précéder tous ces signes.

Traitement

Arrêt de tout apport calcique et vitamine D, réhydratation et en fonction de la gravité de l'intoxication, utilisation, isolée ou en association, de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, éventuellement associés à une dialyse péritonéale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Soif, polyurie, polydipsie, nausées, vomissement, déshydratation, hypertension artérielle, troubles vasomoteurs, constipation.

En cas de surdosage, il existe également un risque de syndrome de Burnett (voir sections 4.4 « Mise en garde et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables »).

En cas d'hypercalcémie chronique, une calcification métastatique peut se développer.

Chez l'enfant, l'arrêt de la croissance staturo-pondérale peut précéder tous ces signes.

Traitement

Arrêt de tout apport calcique et vitamine D, réhydratation et en fonction de la gravité de l'intoxication, utilisation, isolée ou en association, de diurétiques, corticoïdes, calcitonine, éventuellement associés à une dialyse péritonéale.