COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

*calcium (carbonate de) + cholécalciférol***OROCAL VITAMINE D3 500 mg/1 000 UI, comprimé à croquer**
B/30 (CIP : 34009 300 887 4 6)

Laboratoire ARROW GENERIQUES

Code ATC	A12AX (calcium en association avec de la vitamine D)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Prévention et traitement de la carence en vitamine D et en calcium. Apport supplémentaire de calcium et vitamine D, comme adjuvant aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients à risque de carence en vitamine D et en calcium. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure européenne décentralisée) : 17/07/2017.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition d'une nouvelle spécialité à base de calcium (carbonate) et de vitamine D3 en pilulier de 30 comprimés à croquer.

Depuis les derniers avis déjà rendus pour les spécialités à base de calcium et de vitamine D3¹, la place des apports en calcium et en vitamine D3 a été déterminé comme suit : 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 2012² 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 est une association à dose fixe apportant [500 mg de calcium carbonate + 1 000 UI de vitamine D3] sous forme de comprimés à croquer. Cette spécialité est indiquée 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,
- pour un apport supplémentaire de calcium et vitamine D3, comme adjuvant aux traitements spécifiques de l'ostéoporose tels que les bisphosphonates chez les patients à risque de carence vitamino D-calcique.

Pour rappel, la Commission a tenu compte, dans ces avis précédents, des conclusions de plusieurs recommandations cliniques récentes :

Dans le cadre du traitement de l'ostéoporose :

- Selon la HAS³⁴ « 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

¹ Cf. Avis du 18/04/2018 rendu pour la spécialité CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI, comprimé pelliculé

² Salle B, Duhamel JF, Académie Nationale de Médecine, Statut vitaminiq ue, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D : Rapport, conclusions et recommandations.

³ Ostéoporose. Webzine de la HAS, 5 décembre 2011.

⁴ Les médicaments de l'ostéoporose. Haute Autorité de Santé, Fiche de Bon usage du médicament, juin 2014

âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse. »

- Selon une actualisation de 2012 par plusieurs sociétés savantes⁵ 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 patients d'âge moyen 67,8 ans)⁶ 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^{7,8,9,10} [...] 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 lié 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

⁵ 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.

⁶ 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-analyse. *Lancet* 2007;370:657-66.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

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). »

- Selon les recommandations anglaises du NOGG de 2013¹¹, « 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 2013¹² :

- 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, la Commission considère que :

Dans le traitement des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé

- ▀ OROCAL VITAMINE D3 entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.
- ▀ **Le rapport efficacité/effets indésirables est 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.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Dans le 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.
- ▀ **OROCAL VITAMINE D3 entre dans le cadre d'un traitement d'appoint.**
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint reste important.

¹¹ Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013.

¹² 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.

- ▶ 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.

Il n'y a pas de donnée clinique nouvelle susceptible de modifier la place dans la stratégie thérapeutique des apports en calcium et en vitamine D chez l'adulte.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par OROCAL VITAMINE D3 500 mg/1 000 UI, comprimé à croquer est important les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65%.**

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de calcium et de vitamine D3 déjà inscrites.

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.