

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2013

OROCAL 500 mg, comprimé

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 332 291 6 0)

Laboratoire THERAMEX

DCI	Carbonate de calcium
Code ATC (2013)	A12AA04 (calcium)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 (procédure nationale)	Date initiale : 09 novembre 1989
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé

Classement ATC	2012 A : Voies digestives et métabolisme A12 : Suppléments minéraux A12A : Calcium A12AA : Calcium A12AA04 : Calcium carbonate
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 9 juillet 2008).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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

03.3 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

Dans l'indication « Traitement d'appoint des ostéoporoses », des données d'efficacité sur le calcium ont été publiées^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}. Les résultats de ces études sont discordants. En effets deux méta-analyses^{1,5} remettent en question le lien entre l'apport de calcium et la prévention du risque de fracture, contrairement à la méta-analyse de Nordin⁴. Cependant, l'efficacité du calcium sur la DMO a été confirmée.

03.4 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} décembre 2007 au 1^{er} juillet 2010).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification importante du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

► Des données de tolérance sur le risque cardiovasculaire, associé aux spécialités à base de calcium ont été publiées.

Etude Bolland *et al.*¹⁰

Cette étude randomisée, contrôlée versus placebo a évalué le risque de survenue d'événement cardiovasculaire associé à une supplémentation calcique seule (1 g/jour) chez 1 471 femmes ménopausées d'âge moyen 74 ans, en bonne santé, suivies pendant 5 ans.

Les infarctus du myocarde constituaient un critère de jugement secondaire.

Lorsque les événements cardiovasculaires étaient rapportés par les femmes ménopausées et leurs familles, la supplémentation en calcium n'a pas été associée à une augmentation de l'ensemble des événements cardiovasculaires (critère principal) mais elle a été associée à un risque relatif d'infarctus du myocarde de 2,12 (IC 95% ; [1,01 ; 4,47], p = 0,047). Toutefois, lorsque des événements supplémentaires, validés par des bases de données médicales ou administratives étaient pris en compte, aucune différence n'a été observée entre le groupe calcium et le groupe placebo.

¹ Tang BM, Eslick GD, Nowson 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

² Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1119-23

³ Warensjö E, Byberg L, Melhus H, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1473

⁴ Nordin BE. The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2009 ; 20 : 2135-43

⁵ Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1780-90

⁶ MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 197-213

⁷ Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure. Results of a 5-year, double blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 869-875

⁸ Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006; 119 : 777-85

⁹ Reid IR, Ames R, Mason B, et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med* 2008; 168 : 2276-82

¹⁰ 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

Etude Bolland *et al.*¹¹

Le risque d'événements cardiovasculaires associé à une supplémentation calcique seule (≥ 500 mg/jour), sans vitamine D, a été évalué dans deux analyses successives réalisées par Bolland *et al.*¹² et publiées en 2010.

Les études incluses étaient randomisées, en double aveugle, comparant une dose de calcium (≥ 500 mg/jour) à un placebo et avec au moins 100 patients (âge > 40 ans) suivis pendant 1 an ou plus¹².

Une première analyse a été réalisée sur 5 études rassemblant 8 151 patients avec un suivi médian de 3,6 ans. Un infarctus du myocarde a été observé chez 143 patients dans le groupe calcium et 111 dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 1,31 (IC 95% ; [1,02 ; 1,67], $p = 0,035$). Sur 3 autres critères d'évaluation aucune différence significative n'a été observée : AVC, critère composite (infarctus du myocarde/AVC/mort subite), décès.

Une deuxième analyse a été réalisée sur 11 études (dont les 5 études précédentes) rassemblant 11 921 patients avec un suivi moyen de 4,0 ans. Un infarctus du myocarde a été observé chez 166 patients du groupe calcium et 130 du groupe placebo, soit un risque relatif de 1,27 (IC 95% ; [1,01 ; 1,59], $p = 0,038$).

Le risque d'infarctus du myocarde était essentiellement retrouvé pour un supplément calcique ≥ 805 mg/jour, mais il n'a pas été observé de relation effet-dose linéaire.

Ces analyses soulèvent les remarques suivantes :

- aucune des études sélectionnées n'avait comme critère principal de jugement les événements cardiovasculaires. Ils ont donc été recueillis pour l'analyse de la tolérance des traitements, souvent de façon non standardisée et sans comité de surveillance *ad hoc*. Au total, dans cette méta-analyse, les événements cardiovasculaires n'ont pas été recueillis pour 15% de l'ensemble des patients inclus dans la méta-analyse.
 - dans l'analyse sur les 8 151 patients, les facteurs de risque cardiovasculaires tels qu'hypertension artérielle, dyslipidémie ou maladie cardiaque ischémique, n'étaient disponibles que pour un tiers des patients, ce qui pourrait avoir diminué la qualité de l'ajustement.
 - il existe un risque de faux positifs lié notamment à la multiplicité des tests réalisés.
 - les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués restent non clairement identifiés.
 - les résultats obtenus sont à interpréter avec prudence car une étude récente¹³ rapportant les résultats d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo d'une durée de 5 ans (Etude CAIFOS : *Calcium Intake Fracture Outcome Study*) a montré qu'une supplémentation en calcium (1200 mg/jour) n'augmente pas de façon significative le risque de maladie vasculaire liée à une athérosclérose.
- Des revues systématiques^{14,15} n'ont pas montré que la supplémentation en calcium est associée à un risque cardiovasculaire.

¹¹ 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

¹² Les tests d'hétérogénéité n'ont pas été significatifs.

¹³ 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

¹⁴ 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

¹⁵ 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

D'autres études ont été publiées^{16,17,18,19} sur la supplémentation en calcium et en vitamine D. Les résultats obtenus ne seraient pas extrapolables à la supplémentation calcique seule. En conclusion, compte tenu des remarques faites sur ces analyses, l'ensemble des données ne permet pas de conclure à une augmentation du risque cardiovasculaire associé à la supplémentation calcique.

► Ces données ne sont donc pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

03.5 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), cette spécialité a fait l'objet de 81 997 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

03.6 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les carences vitamino-calciques et l'ostéoporose et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte²⁰.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 12 septembre 2007, la place d'OROCAL 500 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 HAS. Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose. Mai 2007. www.has-sante.fr

04 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 12 septembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

04.1 Service Médical Rendu :

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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

En situation de carence, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement d'appoint.

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OROCAL 500 mg, comprimé reste important dans les indications de l'AMM.

04.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'OROCAL 500 mg, comprimé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.