



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

Carbonate de calcium, cholécalciférol

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

B/60 (CIP: 34009 347 451 4 0)

B/180 (CIP: 34009 372 395 7 8)

Laboratoire ZAMBON France

Code ATC	A12AX (calcium en association avec de la vitamine D)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- « Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés. - Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino-D-calcique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : - 6 juillet 1998 (Boîte de 60 comprimés), - 9 janvier 2006 (Boîte de 180 comprimés) Rectificatif du 02/05/2017 (cf. 04.2 et annexe) : modifie les rubriques suivantes du RCP : « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « 4.8 Effets indésirables ».	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Classification ATC	2018 A A12 A12A A12AX	Voie digestive et métabolisme Suppléments minéraux Calcium Calcium en association avec de la vitamine D et/ou d'autres substances

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 5 février 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 6 juillet 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques 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

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issue d'une méta-analyse¹. L'objectif a été d'évaluer le risque d'événements de fractures sous supplémentation par calcium et vitamine D par rapport à l'absence de supplémentation ou au placebo chez des adultes. Cette méta-analyse a inclus 8 études cliniques randomisées ayant inclus 30 970 patients au total.

Cette méta-analyse ne sera pas retenue compte-tenu des posologies d'administration de l'association carbonate de calcium/ cholécalciférol différentes de l'AMM (n=4/8 études), des critères d'inclusion hétérogènes entre les études et des délais de suivi des patients variables (de 1 à 7 ans).

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2010 au 31 octobre 2013).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 2 mai 2017, concernant les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout des mises en garde liées aux excipients (sorbitol et saccharose) ;
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout des interactions suivantes : estramutine, hormones thyroïdiennes, strontium, zinc, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, rifampicine, orlistat et aliments ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout du risque d'hyperphosphatémie, néphrolithiase et néphrocalcinose.

► Risque cardiovasculaire associé à la prise de calcium

Des données de tolérance^{2,3,4,5,6,7,8,9,10} ont été publiées sur le risque cardiovasculaire associé aux spécialités à base de calcium. La Commission de la Transparence a analysé ces données en 2012¹¹ et a conclu que celles-ci ne permettaient pas de conclure à une augmentation du risque

¹ Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2016 ; 27 : 367-76

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Manson JE, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification. Menopause 2010;17:683-691.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

cardiovasculaire associée à la supplémentation calcique. Il n'y a pas de donnée nouvelle susceptible de modifier cette conclusion.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/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 hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI en boîte de 60 comprimés est estimé à 10 933 prescriptions. Le conditionnement en boîte de 180 comprimés n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'ostéoporose et les carences vitamino-calciques chez le sujet âgé et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}, notamment celles évaluées lors du dernier renouvellement d'inscription de la spécialité CALTRATE VITAMINE D3 600mg/400 UI, autre spécialité à base de carbonate de calcium et de cholécalférol ayant les mêmes indications que DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI et pour laquelle la Commission a rendu un avis le 18 avril 2018²³.

Les recommandations actualisées du National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG)²⁴ précisent que chez les femmes ménopausées et les hommes âgés recevant un traitement anti-ostéoporotique, une supplémentation calcique devrait être donnée si l'apport alimentaire est

¹² Salle B, Duhamel JF, Académie Nationale de Médecine, Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D : Rapport, conclusions et recommandations.

¹³ Ostéoporose. Webzine de la HAS, 5 décembre 2011.

¹⁴ Les médicaments de l'ostéoporose. Haute Autorité de Santé, Fiche de Bon usage du médicament, juin 2014

¹⁵ 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 gériatrie) des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post ménopausique publiées en 2006 par la Haute Autorité de Santé.

¹⁶ Tang BM, Eslick GD, Newson 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013.

²² 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.

²³ Avis du 18 avril 2018 de la Commission de la transparence pour CALTRATE VITAMINE D3. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16202_CALTRATE%20VIT%20D3_PISRI_AVIS2_CT16202.pdf [accédé le 11/05/2018]

²⁴ Compston J, Cooper A, Cooper C et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 ; 12 :43.

inférieur à 700 mg/jour et une supplémentation en vitamine D3 de 800 UI/jour doit être considérée chez les patients à risque/ou présentant une insuffisance en vitamine D.

Les conclusions des recommandations actualisées de 2018²⁵ du groupe de prévention U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) concernant la supplémentation combinée en vitamine D et calcium dans la prévention primaire des fractures chez les adultes non institutionnalisés sont similaires à celles de 2013 à savoir :

- 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.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 juillet 2011, la place de DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 6 juillet 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé

- ▀ Les carences vitamino-calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.
- ▀ DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI 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.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments 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.

5.1.2 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.
- ▀ DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI entre dans le cadre d'un traitement d'appoint.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint reste important.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments 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.

²⁵ US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018 ; 319 :1592-9

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DENSICAL VITAMINE D3 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.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24h (300 mg/24 h). - En cas de traitement associé à base de digitaliques, bisphosphonates, diurétiques thiazidiques, cyclines, sels de fer : voir rubrique 4.5. - Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (400 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie. - Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie. - Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique.	- En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calciurie et de réduire ou d'interrompre momentanément le traitement si celle-ci dépasse 7,5 mmol/24h (300 mg/24 h). - En cas de traitement associé à base de digitaliques, bisphosphonates, diurétiques thiazidiques, cyclines, sels de fer : voir rubrique 4.5. - Tenir compte de la dose de vitamine D par unité de prise (400 UI) et d'une éventuelle autre prescription de vitamine D. Ce produit contenant déjà de la vitamine D, l'administration supplémentaire de vitamine D ou de calcium doit être faite sous stricte surveillance médicale, avec contrôle hebdomadaire de la calcémie et de la calciurie. - Le produit doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie. - Le produit doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants rénaux avec surveillance du bilan phosphocalcique. - Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). - Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient 2,1 mg de saccharose par comprimé dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Digitaliques : L'administration orale de calcium associé à la vitamine D augmente la toxicité des digitaliques (risque de troubles du rythme). Une stricte surveillance clinique, et, s'il y a lieu, un contrôle de l'ECG et de la calcémie sont nécessaires. + Bisphosphonates : Il est conseillé de respecter un délai minimum de deux heures, avant de prendre du calcium (risque de diminution de l'absorption digestive des bisphosphonates). + Cyclines par voie orale : Il est recommandé de décaler d'au moins deux heures la prise de calcium (diminution possible de l'absorption des cyclines). + Sels de fer par voie orale : Il est recommandé de prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium (diminution de l'absorption digestive des sels de fer).	Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Cyclines Diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible). + Digoxine Risque de troubles du rythme. 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 (de 30 minutes au minimum à plus de 2 heures, si possible selon le bisphosphonate). + Estramustine Diminution de l'absorption digestive de l'estramustine. Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de 2 heures si possible). + Fer (sels) (voie orale) Diminution de l'absorption digestive des sels de fer. Prendre le fer à distance des repas et en l'absence de calcium. + Hormones thyroïdiennes

+ Diurétiques thiazidiques : Une surveillance de la calcémie est recommandée (diminution de l'élimination urinaire du calcium).	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 2 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). + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence d'inducteur. Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire. + Rifampicine Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de traitement par la rifampicine. Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire. <u>Associations à prendre en compte</u> + Diurétiques thiazidiques Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium. + Orlistat Diminution de l'absorption de la vitamine D. Aliments : l'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calciques. Le patient ne devra pas prendre de produits contenant du calcium dans les 2 heures suivants l'ingestion d'aliments riches en acide oxalique et en acide phytique.
4.8. Effets indésirables	
- Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhée. - Hypercalciurie et exceptionnellement hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose. [...]	Affections gastro-intestinales - Constipation, flatulence, nausées, douleurs épigastriques, diarrhée. Troubles du métabolisme et de la nutrition - Risque de survenue d'effets indésirables de type hyperphosphatémie chez des patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale - Hypercalciurie et exceptionnellement hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose. Affections du rein et des voies urinaires - Risque de survenue d'effets indésirables de type nephrolithiase et nephrocalcinose chez des patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale [...]