

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
29 mai 2013****CALCIFORTE VITAMINE D3, comprimé à croquer, à sucer ou dispersible**

B/60 (CIP : 34009 356 682 5 7)

B/180 (CIP : 34009 373 774 1 6)

Laboratoire GRIMBERG

DCI	cholécalférol, calcium
Code ATC (2012)	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 (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 17 avril 2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé

Classement ATC	2012 A : Voies digestives et métabolisme A12 : Suppléments minéraux A12A : Calcium A12AX : Calcium en association avec de la vitamine D et /ou d'autres substances
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 15/04/2009).

Lors du précédent renouvellement d'inscription (avis du 12 septembre 2007), la Commission a estimé que le SMR de CALCIFORTE VITAMINE D3 était important dans les deux 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

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques bibliographiques d'efficacité. Seules ont été prises en compte les études cliniques pertinentes, publiées en rapport avec les indications :

► La méta-analyse de Tang publiée en 2007¹ a inclus les études randomisées dans lesquelles du calcium ou du calcium en association avec de la vitamine D a été utilisé chez des patients de 50 ans et plus, pour prévenir les fractures et la perte osseuse ostéoporotique, soit 29 essais randomisés (n = 63 897)

Dans les essais qui utilisaient comme critère les fractures (17 essais, n = 52 625), le traitement a été associé à une réduction du risque de 12% pour les fractures de tous types (RR = 0,88, IC à 95% : [0,83-0,95], p = 0,0004).

Dans les essais qui utilisaient la densité minérale osseuse comme critère (23 essais, n = 41 419), le traitement a été associé à un taux de perte osseuse diminué de 0,54% ([0,35-0,73], p <0,0001) pour la hanche et de 1,19% ([0,76-1,61%], p <0,0001) pour la colonne vertébrale.

► L'étude de Boonen² publiée en 2007 a étudié l'intérêt de la vitamine D associée ou non à une supplémentation en calcium pour la prévention des fractures de la hanche.

Les études sélectionnées étaient des essais contrôlés randomisés comparant la vitamine D par voie orale avec ou sans supplémentation en calcium par rapport au placebo ou à l'absence de traitement chez les femmes ménopausées et les hommes âgés d'au moins 50 ans avec un risque particulier de fracture de la hanche.

Sur la base de quatre essais (9 083 patients), le risque relatif commun (RR) de fracture de la hanche pour la vitamine D seule était de 1,10 (IC à 95% : [0,89-1,36]).

Pour six essais (45 509 patients) portant sur la vitamine D avec une supplémentation en calcium, le risque relatif de fracture de hanche était de 0,82 (IC à 95% : [0,71-0,94]).

Dans une comparaison indirecte ajustée des RR de deux méta-analyses, le risque relatif de fracture de la hanche pour l'association vitamine D + calcium par rapport à la vitamine D seule était de 0,75 (IC à 95% : [0,58-0,96]).

► Une revue Cochrane³ de 2009 avait pour objectif de déterminer les effets de la vitamine D ou des composés apparentés, en association ou non avec du calcium, dans la prévention des fractures chez les personnes âgées. Quarante-cinq essais ont été inclus.

La vitamine D en association avec le calcium réduit les fractures de la hanche (huit essais, 46 658 participants, RR = 0,84, IC 95% : [0,73 à 0,96]).

Il a semblé peu probable que la vitamine D seule puisse être efficace dans la prévention des fractures de la hanche (neuf essais, 24 749 participants, RR = 1,15, IC 95% : [0,99 à 1,33]), des fractures vertébrales (cinq essais, 9 138 participants, RR = 0,90, IC 95% : [0,42 à 1,92]) ou toute nouvelle fracture (10 essais, 25 016 participants, RR = 1,01, IC 95% : [0,93 à 1,09]).

En termes de tolérance, la méta-analyse a mis en évidence une augmentation faible des symptômes gastro-intestinaux et d'atteintes rénales associés à la vitamine D ou à ses analogues. Par contre, le calcitriol a été associé à une incidence accrue d'hypercalcémie.

¹ Tang BM. 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 Aug 25;370(9588):657-66.

² Boonen S. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1415-23.

³ Avenell A. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 11 décembre 2008 au 16 avril 2011). Elles ne mettent pas en évidence de nouveaux effets indésirables.

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

► Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles études de tolérance. L'ensemble des données publiées sur les potentiels effets cardiovasculaires des spécialités contenant du calcium associés ou non à la vitamine D, ne permet pas de conclure à une augmentation du risque cardiovasculaire associé à la supplémentation calcique⁴.

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), il a été observé 15 760 prescriptions de CALCIFORTE VITAMINE D3.

04.4 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 compte⁵.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 12 septembre 2007, la place de CALCIDOSE VITAMINE D3 dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ Avis de la Commission de la transparence du 11 avril 2012. CALCIDOSE 500 et FIXICAL vitamine D3. www.has-sante.fr

⁵ Bouvenot G, Caulin C. Ostéoporose. Guide du bon usage du médicament. 2^{ème} ed. Médecine Sciences Publications. 2012

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 12 septembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

Traitement 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.
- ▀ L'efficacité de ces spécialités est importante.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

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 est important.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée

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