

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

calcifédiol

**LUZADEL 266
microgrammes,**

capsule molle

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

- Déficit en vitamine D
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments à base de dérivés de la vitamine D, la Commission rend les conclusions suivantes :

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation de la classe par la Commission.

Place dans la stratégie thérapeutique	LUDAZEL (calcifédiol) représente une alternative thérapeutique supplémentaire dans les indications définies par l'AMM.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans les indications de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du calcifédiol par rapport au cholécalfiérol sur le pourcentage de patientes ayant atteint une concentration sérique de 25(OH)D > 30 ng/mL à 4 mois (critère de jugement biologique mais pouvant être jugé comme cliniquement pertinent) dans une étude (HIDR-0217/OST) randomisée, en double aveugle, mais comportant certaines faiblesses méthodologiques (posologie trop faible du comparateur par rapport à celle utilisée dans la pratique courante, seuil du taux sérique de 25(OH)D permettant l'inclusion des patientes inférieur à celui défini dans l'indication de l'AMM) et dont les résultats doivent être relativisés compte tenu de la faible différence sur les taux sériques moyens de

- 25(OH)D à 4 mois entre les groupes de traitements et des taux sériques moyens similaires à 12 mois lorsque les traitements étaient maintenus ;
- de son profil de tolérance conforme à celui déjà connu depuis sa commercialisation dans les autres pays et aux autres médicaments à base de dérivés de la Vitamine D ;
 - du besoin médical déjà bien couvert par les alternatives thérapeutiques disponibles ;

la Commission considère que LUZADEL 266 microgrammes (calcifédiol), capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la prévention et de la carence en vitamine D, telles que définies dans l'AMM, qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 2.2

Population cible	La population cible est estimée à plus de 3 millions de patients.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude HIDR-0217/OST	9
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	12
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	13
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	13
5.3 Service Médical Rendu	13
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	14
5.5 Population cible	14
5.6 Demande de données	15
5.7 Autres recommandations de la Commission	15

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (ATC) Présentations concernées*	calcifédiol (A11CC06) LUZADEL 266 microgrammes, capsule molle – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 1 capsule molle (CIP : 34009 302 641 2 6) – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 2 capsules molles (CIP : 34009 302 641 3 3) – plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 3 capsules molles (CIP : 34009 302 641 4 0)
Listes) concernée(s)	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL
Indication concernée par l'évaluation	– Indications de l'AMM : – « Traitement de la carence en vitamine D (c'est-à-dire taux de 25(OH)D < 25 nmol/l) chez les adultes. – Prévention de la carence en vitamine D chez les adultes exposés à des risques identifiés tels que les patients présentant un syndrome de malabsorption, des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC) ou d'autres risques identifiés. – Comme traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose chez les patients présentant une carence en vitamine D ou un risque de carence en vitamine D. »
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle, AMM initiale en Espagne) : 01/08/2022 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Liste II
Posologie dans l'indication évaluée	« Traitement de la carence en vitamine D et prévention de la carence en vitamine D chez les adultes exposés à des risques identifiés : une capsule par mois. Comme traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose : une capsule par mois. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Vitamine D
Mécanisme d'action	LUZADEL contient du calcifédiol, le métabolite hydroxylé de la vitamine D naturelle. Il évite ainsi la métabolisation hépatique et doit encore être hydroxylé au niveau du rein pour devenir le métabolite actif de la vitamine D. Le métabolite calcifédiol serait plus actif et interviendrait moins dans la régulation.

Information au niveau international*	Le médicament dispose déjà d'une AMM dans différents pays d'Europe depuis 2015 sous différents noms commerciaux. Il s'agit d'un complément de gamme d'une spécialité de référence disponible en solution buvable ayant également une AMM dans différents pays d'Europe depuis 1976 mais pas en France.
Autres indications de l'AMM	Pas d'autre indication.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 15 mars 2023. – Date d'adoption : 22 mars 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de l'affection concernée

La vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et favorise la minéralisation osseuse. Lorsqu'il existe un déficit en vitamine D, l'absorption intestinale de calcium est diminuée et la tendance à l'hypocalcémie induite stimule la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) favorisant le remodelage et la fragilité osseux.¹

Le statut vitaminique D est défini par la concentration sérique de 25(OH)D. L'étude ESTEBAN, réalisée entre 2014 – 2016 et publiée en 2017 par Santé publique France², dont l'objectif était de décrire les consommations alimentaires, l'activité physique, la sédentarité et l'état nutritionnel de la population résidant en France métropolitaine, avait utilisé les seuils suivant :

- Carence = 25(OH)D < 10 ng/mL (soit < 25 nmol/l)
- Déficit modéré = 25(OH)D entre 10 et 20 ng/mL (soit entre 25 et 50 nmol/l)
- Insuffisance = 25(OH)D entre 20 et 30 ng/mL (soit entre 50 et 75 nmol/l)
- Seuil adéquat = 25(OH)D ≥ 20 et 30 ng/mL (soit ≥ 50 et 75 nmol/l)

Mais le mode d'établissement des valeurs de référence utilisé pour la majorité des paramètres biologiques ne s'applique toutefois pas à la 25(OH)D car cela imposerait notamment de définir des « normes » d'été et des « normes » d'hiver, la 25(OH)D étant, à nos latitudes, significativement plus basse en hiver qu'en été¹.

Les experts ont donc considéré qu'il fallait plutôt déterminer les concentrations seuils de 25(OH)D au-dessous et au-dessus desquelles il pouvait exister des effets délétères liés au manque ou à l'excès de vitamine D, ainsi que les concentrations de 25(OH)D pouvant être associées aux effets bénéfiques de la vitamine D en se basant au mieux sur les résultats des études d'intervention disponibles.¹

¹ Souberbielle JC, et al ; au nom du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses, (GRIO). Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. Joint Bone Spine. 2020.

² Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Esen). Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. Disponible sur : [Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/etude-esteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte)

La concentration minimale a donc été fixée à 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) dans la population générale et à 30 ng/mL (soit 75 nmol/L) chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose en raison de traitements potentiellement délétères pour le squelette ou de maladies associées. La concentration maximale de 25(OH)D à, quant à elle, été fixée à 60 ng/mL (soit 150 nmol/L).¹

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La plupart du temps, un déficit léger à modéré en vitamine D est silencieux sur le plan clinique. Un déficit sévère peut également être asymptomatique ou se manifester par des symptômes osseux (fissures, fractures) ou musculaires/pseudo-musculaires (douleurs prédominant à la ceinture pelvienne). Indépendamment de l'âge, certains facteurs de risque liés aux antécédents personnels et au mode de vie sont responsables d'un déficit en vitamine D.

Les risques associés à une insuffisance en vitamine D, établis ou supposés pour certains, peuvent être³ :

- osseux : le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose, les fractures...
- extra-osseux : les chutes (faiblesse musculaire), le cancer, l'atteinte du système immunitaire, les risques cardiovasculaires...

Épidémiologie

Dans la population générale, environ 40 – 50 % des Français ont une concentration de 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L) et 80 % ont une concentration inférieure à 30 ng/mL (75 nmol/L).¹

2.2 Prise en charge actuelle

Depuis plusieurs années, la prévention et le traitement des déficits en vitamine D sont basés sur l'administration de suppléments de vitamine D, à des doses et des fréquences adaptées au contexte clinique.

L'objectif de la supplémentation est de faire en sorte que la majorité de la population générale ait une concentration sérique de 25(OH)D comprise entre 20 et 60 ng/mL (50 nmol/L et 150 nmol/L) soit et que les patients ostéoporotiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'une malabsorption aient un niveau de 25(OH)D entre 30 et 60 ng/mL (soit 75 nmol/L et 150 nmol/L).¹

Selon la fiche de bon usage de la HAS concernant les médicaments de l'ostéoporose, il est également recommandé, avant tout traitement spécifique, de procéder 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.⁴

Dernièrement, plusieurs études interventionnelles, randomisées vs placebo réalisées sur de larges populations à travers le monde remettent en cause la pertinence de la supplémentation systématique en vitamine D dans la population générale, carencée ou non, mais également dans certaines populations spécifiques ou certains contextes cliniques dans lesquels cette supplémentation est aujourd'hui

³ HAS. Note de cadrage : Utilité clinique du dosage de la vitamine D. 2013. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d'évaluation \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/notes-de-cadrage/2013/01/01/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation)

⁴ HAS. Fiche BUM : Bon usage des médicaments de l'ostéoporose. 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Les médicaments de l'ostéoporose \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/bon-usage-des-medicaments-de-l-osteoporose)

recommandée^{5, 6, 7, 8, 9}. En effet, ces études n'ont pas montré l'intérêt à supplémenter les patients en vitamine D dans la prévention ou le traitement des infections, des atteints cardio-vasculaires et des cancers malgré les associations préalablement suggérées entre les déficits en vitamine-D et ces pathologies. Ces études ne concernent pas les patients ostéoporotiques.

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

➔ Traitements médicamenteux

Un générique de LUZADEL (calcifédiol) a obtenu une AMM dans plusieurs pays d'Europe, dont la France en 2017, sous la dénomination Calcifédiol Faes, mais n'a jamais été commercialisé sur le territoire français, ni évalué par la Commission de la Transparence.

En France, il existe une autre spécialité (DEDROGYL et ses génériques) à base de vitamine D sous forme de calcifédiol administrée per os (solution buvable en goutte) mais, contrairement à LUZADEL (calcifédiol), son AMM ne mentionne pas spécifiquement l'ostéoporose (cf. tableau 1) :

Les autres spécialités à base de vitamine D disponibles en France sont sous forme de cholécalciférol : ZYMAD, UVEDOSE, UVECAPS, KIPOS, ADRIGYL, VITAMINE D3 BON, DELTIUS.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Dérivés la vitamine D (calcifédiol)				
DEDROGYL , solution buvable en gouttes et génériques (calcifédiol) DB PHARMA	Enfant et nourrisson : – Rachitisme carentiel. – Prévention des troubles calciques de la corticothérapie et des anticonvulsivants. – Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale. Adulte : – Ostéomalacie (nutritionnelle ou par malabsorption). – Traitement de la carence en vitamine D. – Prévention des troubles calciques de la corticothérapie et des anticonvulsivants. Prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale.	13/12/2017 (Renouvellement de l'inscription)	Important dans les indications de l'AMM.	Sans objet
Dérivés la vitamine D (cholécalciférol)				
ADRIGYL , solution buvable en gouttes (cholécalciférol)	Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.	04/11/2015	Important dans l'indication de l'AMM.	Sans objet

⁵ Manson JE, et al ; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2019.

⁶ Neale RE, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022.

⁷ Bischoff-Ferrari HA, et al ; DO-HEALTH Research Group. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020.

⁸ Scragg, R.K.R. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study. J Endocrinol Invest. 2019.

⁹ Virtanen JK, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2022.

CRINEX		(Renouvellement de l'inscription)		
KIPOS , capsule molle (cholécalférol) BIOCODEX	Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.	11/07/2018 (Inscription)	Important dans les indications de l'AMM.	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de vitamine D déjà inscrites.
UVECAPS , capsule molle (cholécalférol) CRINEX	Traitement du déficit en vitamine D (25(OH)D sérique < 25 nmol/L). Prévention du déficit en vitamine D chez les patients à haut risque. En appoint d'un traitement spécifique contre l'ostéoporose chez des patients présentant un déficit en vitamine D ou à risque d'insuffisance en vitamine D. Indiqué chez l'adolescent (adolescent : uniquement le dosage à 1 000 UI), l'adulte, et le sujet âgé.	15/12/2021 (Inscription d'une nouvelle présentation)	Important dans les indications de l'AMM	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites.
UVEDOSE , solution buvable (ampoule ou goutte) et génériques (cholécalférol) CRINEX	Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.	03/06/2020 (Inscription d'une nouvelle présentation)	Important dans l'indication de l'AMM.	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites.
UVEDOSE , capsule molle (cholécalférol) CRINEX	Traitement du déficit en vitamine D (25(OH)D sérique < 25 nmol/l). Prévention du déficit en vitamine D chez les patients à haut risque. En appoint d'un traitement spécifique contre l'ostéoporose chez des patients présentant un déficit en vitamine D ou à risque d'insuffisance en vitamine D. Indiqué chez l'adulte et le sujet âgé.	15/12/2021 (Inscription d'une nouvelle présentation)	Important dans les indications de l'AMM.	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites.
VITAMINE D3 BON , solution injectable IM en ampoule (cholécalférol) BOUCHARA RECORDATI)	Prophylaxie et/ou traitement de la carence en vitamine D.	Aucune évaluation récente		
ZYMAD , solution buvable (ampoule ou goutte) et génériques (cholécalférol) MYLAN	Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.	08/09/2021 (Inscription d'une nouvelle présentation)	Important dans l'indication de l'AMM.	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites.

A noter que les spécialités à base de cholécalférol, DELTIUS 10 000 UI/ml, solution buvable en goutte, et DELTIUS 25 000 UI/2,5 ml, solution buvable, du laboratoire ITALFARMACO SA, sont également commercialisées et ont une AMM dans les indications suivantes :

- « Prophylaxie et traitement de la carence en vitamine D chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant en cas de risque identifié » ;
- « Adjuvant d'un traitement spécifique utilisé dans l'ostéoporose chez des patients avec carence en vitamine D ou à risque de carence en vitamine D » ;

Toutefois, ces spécialités ne sont pas remboursables en l'absence de demande de remboursement par le laboratoire.

→ Traitements non-médicamenteux

Néant.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives disponibles (citées dans le tableau ci-dessus).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de LUZADEL (calcifédiol) repose sur une étude clinique de phase III-IV, de supériorité versus cholécalciférol, randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patientes ménopausées ayant une carence en vitamine D.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude HIDR-0217/OST

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III/IV de supériorité, ayant comparé le calcifédiol administré selon 2 schémas posologiques au cholécalciférol, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (Espagne et Italie), dont l'objectif était de déterminer le pourcentage de patientes atteignant une concentration sérique de 25(OH)D supérieur à 30 ng/mL chez des patientes ménopausées ayant une carence en vitamine D après 4 mois dans chacun des groupes de traitement étudiés.

La randomisation a été stratifiée sur le statut diagnostique de l'ostéoporose, à savoir :

- patientes ménopausées non ostéoporotiques ne recevant pas de traitement pharmacologique modifiant le métabolisme osseux. ;
- patientes ménopausées ostéoporotiques recevant un traitement anti-résorptif par bisphosphonate ou dénosumab.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des femmes ménopausées (définies par une aménorrhée depuis plus de 6 mois ou un FSH > 30 UI/L ainsi qu'un taux d'estradiol < 30 pg/mL) atteintes d'une carence en vitamine D (définie par un taux de 25(OH)D < 20 ng/mL).

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- diagnostic de malabsorption, néphrolithiase (calcul rénal), hyperparathyroïdie primaire, hyperthyroïdie, hypercalcémie
- clairance de la créatinine < 30 ml/min (IRC sévère)
- antécédent de tumeurs au cours des 5 dernières années.

Traitements reçus

Les patientes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir :

- **dans le groupe traitement test (A1)** : calcifédiol 0,266 mg, capsule de gélatine, une fois par mois pendant 12 mois + placebo, 2,5 mL de solution buvable unidose, une fois par mois pendant 12 mois ;
- **dans le groupe traitement RCP (A2)** : calcifédiol 0,266 mg, capsule de gélatine, une fois par mois pendant 4 mois (posologie du RCP) puis placebo, capsule de gélatine, une fois par mois jusqu'au 12^{ème} mois + placebo, 2,5 mL de solution buvable unidose, une fois par mois pendant 12 mois ;
- **dans le groupe référence (B)** : cholécalfiérol 25 000 UI, 2,5 mL de solution buvable unidose, une fois par mois pendant 12 mois + placebo, capsule de gélatine, une fois par mois pendant 12 mois.

Critère de jugements

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patientes atteignant une concentration sérique de 25(OH)D > 30 ng/mL à 4 mois.

L'analyse principale de l'étude consistait à évaluer la supériorité du groupe A (A1 + A2) par rapport au groupe B sur le critère de jugement principal dans la population ITT en utilisant la méthode d'imputation LOCF (*last-observation-carry-forward*) pour les données manquantes.

Aucun ajustement n'a été effectué pour contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests statistiques, par conséquent, les autres analyses, effectuées sur des sous-groupes (notamment chez les patientes ostéoporotiques), celles comparant les 3 groupes deux à deux et celles relatives aux critères de jugement secondaires sont considérées comme exploratoires. Seuls les résultats spécifiques aux groupes A1 et A2 sur le critère de jugement principal seront donnés à titre indicatif.

Effectifs et caractéristiques des patientes à l'inclusion

Un total de 303 patientes a été initialement randomisé et 298 patientes ont été retenues pour l'analyse principale en ITT : 102 dans le groupe A1, 98 dans le groupe A2 et 98 dans le groupe B.

Les principales caractéristiques des patientes (ITT) étaient comparables entre les 3 groupes avec : âge moyen = 63,4 ans, IMC moyen = 29,3 kg/m², 7,0 % de patientes traitées par bisphosphonate, 2,7 % par denosumab, 1,0 % par d'autres antirésorptifs, concentration sérique de 25(OH)D moyen = 13,0 ng/mL dont 24,8 % < 10 ng/mL et 75,2 % entre 10 et 20 ng/mL. Seules 10,7 % des patientes étaient ostéoporotiques.

Résultats sur le critère de jugement principal

Analyse principale (population ITT et imputation par LOCF) : Le pourcentage de patientes ayant atteint une concentration sérique de 25(OH)D > 30 ng/mL à 4 mois a été de 35,0 % dans le groupe A (A1 + A2) contre 8,2 % dans le groupe B, soit une différence de 26,8 % en faveur du groupe A ($p < 0,0001$).

Analyses exploratoires :

- le pourcentage de patientes ayant atteint une concentration sérique de 25(OH)D > 30 ng/mL à 4 mois a été de 32,4 % dans le groupe A1 et de 37,8 % dans le groupe A2 ;
- les taux sériques moyens de 25(OH)D à 4 mois ont été de 26,8 ng/mL dans le groupe A1, 28,5 ng/mL dans le groupe A2 et 23,1 ng/mL dans le groupe B ;
- les taux sériques moyens à 12 mois ont été de 23,9 ng/mL dans le groupe A1, 14,4 ng/mL dans le groupe A2 et 22,4 ng/mL dans le groupe B.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue.

3.3 Profil de tolérance

LUZADEL (calcifédiol), ses génériques ainsi que tous les autres produits contenant du calcifédiol enregistrés par le titulaire de l'AMM (FAES FARMA), incluant les solutions buvables, sont commercialisés depuis plusieurs années dans différents pays et sous différents noms commerciaux. D'après le dernier PSUR datant de juillet 2022, depuis leur commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 23 juin 2022 était estimée à 28 650 608 années-patients (39 406 713 unités) dont 14 342 274 années-patients (21 420 376 unités) pour les capsules orales.

Selon le RCP en annexe de l'AMM obtenue en France, les effets indésirables les plus significatifs de LUZADEL (calcifédiol) sont liés à une augmentation du taux de calcium lors d'une prise excessive de vitamine D, c'est-à-dire qu'ils sont souvent associés à un surdosage ou à un traitement prolongé. Les doses d'analogues de la vitamine D nécessaires pour produire une hypervitaminose varient considérablement d'un sujet à l'autre.

Les effets indésirables les plus fréquents sont donc dus à l'hypercalcémie, qui peut survenir initialement ou plus tardivement :

- affections du système immunitaire dont la fréquence reste indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : réactions d'hypersensibilité (telles que l'anaphylaxie, angioœdème, dyspnée, éruption cutanée, œdème localisé/gonflement local et érythème)
- troubles du métabolisme et de la nutrition dont la fréquence reste indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : hypercalcémie et hypercalciurie.

Le dernier PSUR couvrant la période du 24 juin 2021 au 23 juin 2022 n'a identifié aucun nouveau problème d'innocuité, et les données d'innocuité se sont avérées conformes au profil de tolérance connu du médicament.

Dans l'étude HIDR-0217/OST, la tolérance de LUZADEL (calcifédiol) a été conforme au profil de tolérance connu du médicament.

Aucun risque ou information manquante n'a été mentionné dans le PGR en vigueur (version 2.1, 18/09/2020). L'hypercalcémie après un surdosage de calcifédiol fait partie des risques importants suivis dans le dernier PSUR datant de juillet 2022.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

LUZADEL (calcifédiol) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

LUZADEL (calcifédiol), capsule molle, a démontré sa supériorité par rapport au cholécalciférol, solution buvable unidose, dans une randomisée, en double aveugle (étude HIDR-0217/OST), multicentrique réalisée chez environ 300 patientes ménopausées atteintes d'une carence en vitamine D (définie par un taux de 25(OH)D < 20 ng/mL), sur le pourcentage de patientes ayant atteint une concentration sérique de 25(OH)D > 30 ng/mL à 4 mois : 35,0 % dans les groupes calcifédiol 0,266 mg, capsule de gélatine, une fois par mois pendant 12 mois ou 4 mois (groupes A1 + A2, respectivement) contre 8,2 % dans le groupe cholécalciférol 25 000 UI, 2,5 mL de solution buvable unidose, une fois par mois pendant 12 mois (groupe B), soit une différence de 26,8 % en faveur du calcifédiol ($p < 0,0001$).

Il convient de noter que le seuil du taux sérique de 25(OH)D permettant l'inclusion des patientes dans l'étude (< 20 ng/mL soit < 50 nmol/l) est supérieur à celui défini dans l'indication de l'AMM (< 25 nmol/L soit < 10 ng/mL).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la posologie du cholécalciférol utilisée dans l'étude (25 000 UI/mois) est inférieure à la posologie minimale préconisée dans les RCP de ces produits (au moins 33 000 UI/mois) et est largement inférieure aux posologies usuelles utilisées par beaucoup de médecins ainsi que dans toutes les études récentes (à raison d'au moins 50 000 UI/mois) ;
- les taux sériques moyens de 25(OH)D à 4 mois ne différaient que peu entre les groupes de traitements : 27,8 ng/mL dans le groupe A (26,8 ng/mL dans le groupe A1 et 28,5 ng/mL dans le groupe A2) vs 23,1 ng/mL dans le groupe B et les taux sériques moyens à 12 mois étaient similaires lorsque les traitements étaient maintenus : 23,9 ng/mL dans le groupe A1 et vs 22,4 23,9 ng/mL dans le groupe B ;
- l'absence de donnée spécifique chez les femmes ayant une ostéoporose associée à leur carence en vitamine D ou chez les femmes ayant un risque de carence en vitamine D ;
- l'absence de donnée permettant d'établir que l'effet observé sur la concentration sérique de 25(OH)D, critère de jugement biologique, se traduit par un bénéfice clinique tangible pour la patiente (sévérité de l'ostéoporose, diminution du risque de fracture par exemple),
- l'absence de donnée spécifique pour la prévention de la carence en vitamine D chez les adultes exposés à des risques identifiés tels que les patients présentant un syndrome de malabsorption, des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC), ou d'autres risques identifiés.

Le profil du produit est conforme à celui déjà connu depuis sa commercialisation dans les autres pays et aux autres médicaments disponibles à base de dérivés de la Vitamine D.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ainsi que des limites à leur transposabilité en pratique clinique, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LUZADEL (calcifédiol) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

LUZAZEL (calcifédiol) représente une alternative thérapeutique supplémentaire dans la stratégie thérapeutique définie par les indications de l'AMM. Toutefois, compte tenu des données récentes de la littérature, la Commission de la Transparence souhaite réévaluer l'ensemble des médicaments à base de vitamine D afin de préciser les situations cliniques pouvant justifier la prise de vitamine D.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de LUZADEL (calcifédiol) sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Les carences en vitamine D sont très fréquentes en France, rarement elles peuvent se compliquer de rachitisme carenciel, pathologie sévère qui entraîne des douleurs et des déformations osseuses, ainsi que des troubles de la croissance de l'enfant.
- Selon les cas, il s'agit d'un médicament à visée curative ou préventive des carences en vitamine D.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe d'autres alternatives à base de vitamine D (Cf. paragraphe 2.2.).
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au même titre que les autres thérapies disponibles (Cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'affection et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical actuellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie du patient,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

LUZADEL (calcifédiol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUZADEL 266 microgrammes (calcifédiol), capsule molle, est important dans les indications de l'AMM, dans l'attente de la réévaluation par la Commission de l'ensemble de l'ensemble des médicaments à base de dérivés de la vitamine D.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription LUZADEL 266 microgrammes (calcifédiol), capsule molle 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, dans l'attente d'une réévaluation par la Commission de l'ensemble des médicaments à base de dérivés de la vitamine D.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du calcifédiol vs cholécalciférol sur le pourcentage de patientes ayant atteint une concentration sérique de 25(OH)D > 30 ng/mL à 4 mois (critère de jugement biologique) dans une étude (HIDR-0217/OST) randomisée, en double aveugle, mais comportant certaines faiblesses méthodologiques (posologie trop faible du comparateur par rapport à celle utilisée dans la pratique courante, seuil du taux sérique de 25(OH)D permettant l'inclusion des patientes inférieur à celui défini dans l'indication de l'AMM) et dont les résultats doivent être relativisés compte tenu de la faible différence sur les taux sériques moyens de 25(OH)D à 4 mois entre les groupes de traitements et des taux sériques moyens similaires à 12 mois lorsque les traitements étaient maintenus ;
- de son profil de tolérance conforme à celui déjà connu depuis sa commercialisation dans les autres pays et aux autres médicaments à base de dérivés de la vitamine D ;
- du besoin médical déjà bien couvert par les alternatives thérapeutiques disponibles ;

la Commission considère que LUZADEL 266 microgrammes (calcifédiol), capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle de la prévention et du traitement de la carence en vitamine D, telles que définis dans l'AMM, qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.5 Population cible

L'introduction de LUZADEL (calcifédiol) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients adultes relevant d'un traitement ou d'une prophylaxie par vitamine D.

Traitement de la carence en vitamine D (c'est-à-dire taux de 25(OH)D < 25 nmol/l) chez les adultes

Dans la population générale, environ 40 – 50 % des Français ont une concentration de 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L) et 80 % ont une concentration inférieure à 30 ng/mL (75 nmol/L).¹

L'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007 avait estimé à environ 5 % de la population le nombre de personnes ayant une concentration inférieure à 10 ng/mL (25 nmol/L).¹⁰ Une autre étude a estimé ce pourcentage à environ 6,3 % en 2012.¹¹

En considérant la population française actuelle¹², le nombre de patients adultes éligibles à traitement par LUZADEL (calcifédiol) en raison d'une carence en vitamine D (c'est-à-dire un taux de 25(OH)D < 25 nmol/l défini dans l'AMM) peut être estimé à plus de 3 millions de patients.

Traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose chez les patients présentant une carence en vitamine D ou un risque de carence en vitamine D

En France, autour de l'âge de 65 ans, on estime que 39 % des femmes souffrent d'ostéoporose. Chez celles âgées de 80 ans et plus, cette proportion monte à 70 %¹³.

En considérant la population française actuelle¹², le nombre de patients adultes éligibles à traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose par LUZADEL (calcifédiol) peut également être estimé à plus de 3 millions de patients.

Par conséquent, la population cible totale est estimée à plus de 3 millions de patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁰ Vernay M et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. 2012.

¹¹ Souberbielle et al. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. Endocrine. 2016.

¹² INSEE. Bilan démographique 2022. 2023. Disponible sur : [Bilan démographique 2022 - Insee Première - 1935](#)

¹³ INSERM. Ostéoporose. 2017. Disponible sur : [Ostéoporose · Inserm, La science pour la santé](#)