

PHARMA-D^{MC} – Traitement de la déficience sévère en vitamine D

FÉVRIER 2014

Marque de commerce : Pharma-D
Dénomination commune : Cholécalfiférol
Fabricant : Phmscience
Forme : Capsule
Teneur : 50 000 UI

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Pharma-D^{MC} est un produit de santé naturel qui contient 50 000 UI de cholécalfiférol. À cette dose, la vitamine D est utilisée dans le traitement de la déficience sévère de vitamine D. Une déficience en vitamine D entraîne une malabsorption digestive du calcium dont les concentrations plasmatiques s'abaissent, entraînant une relâche compensatoire de parathormone. Celle-ci est responsable d'une mobilisation calcique des os et, par conséquent, d'une réduction de la densité minérale osseuse. Chez l'enfant, le rachitisme est la manifestation la plus commune d'une déficience sévère en vitamine D alors qu'elle se traduit par un risque accru de fractures ostéoporotiques, par des chutes et par de l'ostéomalacie chez l'adulte. Le cholécalfiférol est actuellement inscrit sur les listes de médicaments sous forme de capsules et de comprimés à la teneur de 10 000 UI, alors que l'ergocalciférol est offert sous forme de capsules de 50 000 UI et de solution orale de 8 288 UI/ml. Il s'agit de la deuxième évaluation de Pharma-D^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2012 [Avis de refus](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de Pharma-D^{MC} 50 000 UI pour le traitement des déficiences sévères en vitamine D. Dans les travaux actuels, il a évalué plusieurs études ainsi que la revue de littérature fournie par le fabricant, qui documentent l'efficacité différentielle du cholécalfiférol par rapport à l'ergocalciférol.

Les lignes directrices de la société canadienne d'endocrinologie préconisent, pour les personnes souffrant d'une déficience sévère en vitamine D, l'administration d'une dose de charge de 50 000 UI de vitamine D₂ (ergocalciférol) ou D₃ (cholécalfiférol) par semaine pendant six à huit semaines. Les doses d'entretien recommandées varient de 400 UI à 2 000 UI par jour selon qu'il s'agit de bambins, d'enfants ou d'adultes. Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, l'administration du cholécalfiférol ou de l'ergocalciférol en plus de la forme activée de la vitamine D (alfacalcidol) serait bénéfique pour les fonctions cardiaque et rénale; cependant, aucune recommandation n'est faite pour orienter le choix des cliniciens vers l'une ou l'autre des formes de vitamine D.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité utilisé dans les publications analysées consiste en la mesure de la concentration totale en 25-hydroxyvitamine D (25-OHD) à la suite de l'administration du cholécalciférol ou de l'ergocalciférol. Cette mesure combine les valeurs de 25-OHD₂ et 25-OHD₃. Ces études présentent une grande hétérogénéité quant à l'état de santé des participants et à la durée de traitement. Les résultats montrent que l'administration de 50 000 UI de vitamine D₂ ou de vitamine D₃ est efficace pour élever la concentration sérique de 25-OHD. Certaines des études considérées laissent penser que le cholécalciférol à la dose de 50 000 UI pourrait présenter une efficacité supérieure à une dose identique d'ergocalciférol (Heaney 2011). D'autres portent à croire que l'efficacité de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃ est similaire quant à l'élévation des concentrations sériques de 25-OHD (Gordon 2008, Thacher 2009). Cette dernière hypothèse semble corroborée par le fait qu'aucune différence dans les concentrations sériques de parathormone n'a pu être mise en évidence entre les groupes recevant la vitamine D₂ ou la vitamine D₃ (Binkley 2011).

Toutefois, il convient de noter qu'il existe une grande incertitude au regard des conclusions tirées des études évaluées. De fait, les différences observées ou l'absence de différence pourraient être attribuables à la faible standardisation des méthodes de dosage de la 25-OHD (Roth 2008). En effet, le dosage radio-immunologique, qui est la méthode la plus couramment employée, fait en sorte que les concentrations de 25-OHD₂ sont largement sous-estimées (Glendenning 2006).

En conséquence, l'INESSS maintient son avis que la teneur de 50 000 UI de cholécalciférol est pertinente et cohérente avec les plus récentes recommandations et qu'elle satisfait au critère de la valeur thérapeutique. Cependant, sur la base des données documentant l'efficacité du cholécalciférol par rapport à l'ergocalciférol, aucune valeur incrémentale ne peut lui être attribuée.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix unitaire du cholécalciférol est maintenant de ■■■ \$; ce dernier est supérieur à celui de l'ergocalciférol (0,19 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis deux analyses non publiées. La première en est une de minimisation des coûts. Elle se base sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les teneurs de 50 000 UI et de 10 000 UI de cholécalciférol, toutes deux administrées selon une posologie bimensuelle de 50 000 UI. Toutefois, puisqu'il a été jugé lors de l'évaluation précédente que la teneur de 10 000 UI ne représentait pas le comparateur de choix, cette analyse n'est pas retenue par l'INESSS.

La seconde étude pharmacoéconomique est une analyse coûts-conséquences où différents paramètres cliniques et économique sont mis en parallèle afin de permettre une comparaison entre le cholécalciférol et l'ergocalciférol, tous deux à la teneur de 50 000 UI. Puisque l'INESSS est d'avis qu'aucun bénéfice supplémentaire ne peut être conféré au cholécalciférol, cette étude n'est également pas retenue.

Ainsi, en raison de l'absence d'une démonstration d'efficacité incrémentale du cholécalciférol comparativement à l'ergocalciférol, tous deux à la teneur de 50 000 UI, une analyse de minimisation des coûts est réalisée par l'INESSS. À partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2012 au 31 juillet 2013, il ressort que la consommation

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

moyenne d'ergocalciférol à la teneur de 50 000 UI avoisine une capsule par jour. Sur la base de l'utilisation réelle, il appert que le coût annuel de traitement avec le cholécalciférol (■ \$) est supérieur à celui de son comparateur (66 \$). Ainsi, Pharma-D^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le besoin de santé dans la population ciblée par l'indication de traitement de Pharma-D est jugé mineur.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'efficacité du cholécalciférol est jugée semblable à celle de l'ergocalciférol.
- Le coût de traitement supérieur du cholécalciférol par rapport à celui de l'ergocalciférol, tous deux à la teneur de 50 000 UI, ne peut être justifié.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Pharma-D^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Binkley N, Gemar D, Engelke J et coll.** Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2011; 96(4):981-8.
- **Glendenning P, Taranto M, Noble JM et coll.** Current assays overestimate 25-hydroxyvitamin D3 and underestimate 25-hydroxyvitamin D2 compared with HPLC: need for assay-specific decision limits and metabolite-specific assays. Ann Clin Biochem 2006; 43(1):23-30.
- **Gordon CM, Williams AL, Feldman HA et coll.** Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. J clin endocrinol metab 2008;93(7):2716-2721.
- **Heaney RP, Recker RR, Grote J, et coll.** Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(3):E447-452.
- **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et coll.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Met 2011; 96(7):1911-30.
- **Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H et coll.** Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. Ann Clin Biochem 2008; 45(2):153-9.
- **Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO et coll.** The effect of vitamin D2 and vitamin D3 on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. J clin endocrinol metab 2009;94(9):3314-21.
- **Tripkovic L, Lambert H, Hart K et coll.** Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012; 95(6):1357-64.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).