

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

carbonate de calcium

FIXICAL 500 mg,

comprimé à croquer ou à sucer

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Carences calcique et traitement d'appoint de l'ostéoporose
- Adulte et enfant à partir de 6 ans
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement du complément de gamme de FIXICAL 500 mg dans les indications de l'AMM : « Carences calciques, notamment 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). Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans. »

Pas de progrès de la nouvelle présentation par rapport à la présentation déjà disponible.

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précision sur le contexte de la demande	Cette spécialité est un complément de gamme de FIXICAL 500 mg en pilulier de 60 comprimés (Polyéthylène). Pour rappel, dans son avis du 3 mai 2017, la Commission a renouvelé à FIXICAL 500 mg un service médical rendu important ¹ .
DCI (code ATC) Présentations concernées*	carbonate de calcium (A12AA04) FIXICAL 500 mg, comprimé à croquer ou à sucer – 60 comprimés en pilulier (Polyéthylène) (CIP : 34009 302 705 3 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRES EXPANSCIENCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Carences calciques, notamment 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). Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans. »
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 17 février 1999 (révisée le 20 novembre 2020) Date des rectificatifs et teneur : – 28/02/2023 : Ajout d'un nouveau code CIP pour un nouveau conditionnement primaire 'pilulier'
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Médicament non soumis à prescription médicale.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 21 juin 2023.

¹ HAS - Avis de réinscription rendu par la Commission de la Transparence du 3 mai 2017 – FIXICAL 500 mg

2. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

2.1 Comparateurs cliniquement pertinents

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Pris en charge
FIXICAL 500 mg, comprimé à croquer ou à sucer (carbonate de calcium) EXPANSCIENCE	Carences calciques, notamment 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).	03/05/2017 (RI)	Important	-	Oui
CACIT 500 mg, comprimé effervescent CACIT 1000 mg, comprimé effervescent (carbonate de calcium) WARNER CHILCOTT		18/04/2018 (RI)	Important	-	Oui
CALCIDOSE 500 mg, poudre pour suspension buvable sachet (carbonate de calcium) MAYOLI SPINDLER		03/05/2017 (RI)	Important	-	Oui
CALCIPRAT 1000 mg, comprimé à sucer CALCIPRAT 750 mg, comprimé à sucer CALCIPRAT 500 mg, comprimé à sucer (carbonate de calcium) ALFA WASSERMAN PHARMA	Carences calciques notamment en période de croissance chez les enfants (âgés de plus de 10 ans pour le dosage à 1000 mg), de grossesses, d'allaitement. Traitement d'appoint des ostéoporoses séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation, lors de la reprise de la mobilité.	21/03/2018 (RI)	Important dans les indications de l'AMM	-	Oui
CALCIUM ARROW 500 mg, comprimé à sucer (carbonate de calcium) ARROW GENERIQUES	Carences calciques notamment 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.	11/01/2017 (RI CALCIUM TEVA)	Important	-	Oui
CALCIUM MYLAN 500 mg, comprimé à sucer ou à croquer (carbonate de calcium) MYLAN		29/04/2015 (RI)	Important	-	Oui
CALCIUM SANDOZ 500 mg, poudre pour solution buvable (carbonate de calcium) SANDOZ		20/07/2016 (RI)	Important	-	Oui

CALCIUM SANDOZ 500 mg, comprimé effervescent (carbonate de calcium, gluconolactone de calcium) SANDOZ	Prévention et traitement des carences calciques. Apport calcique d'appoint, associé aux traitements spécifiques de prévention et traitement de l'ostéoporose. Rachitisme et ostéomalacie, en complément d'un traitement à la vitamine D3.	20/07/2016 (RI)	Important	-	Oui
CALPEROS 500 mg, comprimé à sucer sé-cable (carbonate de calcium) BOUCHARA RECORDATI	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).	07/01/2015 (RI)	Important	-	Oui
CALTRATE 600 mg, comprimé pelliculé (carbonate de calcium) PFIZER		18/04/2018 (RI)	Important	-	Oui
OROCAL 500 mg, comprimé à sucer/à croquer (carbonate de calcium) TEVA SANTE		11/01/2017 (RI)	Important	-	Oui
CALCIFORTE 500 mg, ampoule (calcium gluconate, calcium lactate, calcium chlorure, saccharomyces cerevisiae) GRIMBERG	Carences calciques, notamment en période de croissance, de grossesses, d'allaitement. Traitement d'appoint des ostéoporoses (séniles, post ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de reprise de la mobilité).	26/06/2013 (RI)	Important	-	Oui

Les CCP sont les traitements médicamenteux ayant une indication ou recommandés dans les carences calciques, notamment en période de croissance, de grossesse, d'allaitement et les traitements d'appoint des ostéoporoses (séniles, post ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité).

2.2 Service Médical Rendu

Prévention et traitement des carences calciques

- **Chez le sujet âgé :**

- ➔ Les carences calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.
- ➔ Cette spécialité 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.
- ➔ Cette spécialité est un médicament de 1ère 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.

• **En période de croissance, de grossesse et d'allaitement :**

- 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 est moyen.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

Traitement d'appoint des ostéoporoses :

- L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. 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. Les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.
- FIXICAL 500 mg entre dans le cadre d'un traitement d'appoint. La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.
- Le rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.

→ **Intérêt de santé publique**

Cette nouvelle présentation de FIXICAL 500 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par FIXICAL 500 mg, comprimé à croquer ou à sucer reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription 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.

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

2.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette présentation en pilulier de 60 comprimés est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite de FIXICAL 500 mg comprimé à croquer ou à sucer en tube de 60 comprimés.

2.4 Population cible

L'introduction de cette nouvelle présentation de FIXICAL (carbonate de calcium) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients atteints de carences calciques ou d'ostéoporose.

2.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 mai 2017*****calcium (carbonate)*****FIXICAL 500 mg, comprimé à croquer ou à sucer****B/60 (CIP : 34009 350 025 2 5)**

Laboratoire EXPANSCIENCE

Code ATC	A12AA04 (supplément minéral, calcium)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « Carences calciques, notamment 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	Date initiale (procédure nationale) : 17/02/1999
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale
Classification ATC	2016 A Voies digestives et métabolisme A12 Suppléments minéraux A12A Calcium A12AA Dérivés calciques 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 20/06/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement/de réévaluation du 11/04/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu par FIXICAL 500 mg, comprimé à croquer à ou à sucer restait important les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Carences calciques, notamment 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.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité pour FIXICAL 500 mg. En revanche, il a fait état de données évaluant l'intérêt d'un apport calcique supplémentaire au cours de la grossesse :

- selon une revue de la littérature¹ et une revue Cochrane récente², l'impact de la supplémentation en calcium au cours de la grossesse sur le poids de naissance reste à établir.
- selon une revue Cochrane³, une supplémentation calcique (> 1 g/j) au cours de la grossesse est associée à une réduction du risque d'éclampsie et de pré-éclampsie, en particulier chez les femmes ayant des apports faibles.

Autres données

► Dans l'étude de Jackson⁴ (2006), randomisée en double aveugle, ayant inclus 36 282 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, l'effet de 1 000 mg/j de calcium (carbonate) + 400 UI de vitamine D3 sur le risque de fractures a été évalué versus placebo. Parmi les femmes ménopausées en bonne santé, la prise de l'association s'est traduite par une légère amélioration de la densité minérale osseuse de la hanche, sans réduction significative du risque de fractures de la hanche ; le risque de calculs rénaux a été accru.

► Une revue systématique de la Cochrane (2014)⁵ a évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine D +/- calcium sur la survenue de fractures chez des femmes ménopausées et chez les hommes âgés de plus de 65 ans. La méta-analyse a inclus 53 études (91 791 sujets). L'association vit D + Calcium a réduit de 16% le risque de fracture de la hanche en comparaison à l'absence de supplémentation. Par contre, l'association vit D + calcium n'a été plus efficace que la seule supplémentation calcique pour la prévention de fractures (toute localisation). Cette analyse n'a pas été faite en tenant compte de la présence ou non d'une ostéoporose.

► **L'intérêt de la supplémentation en calcium (avec ou sans vitamine D) pour prévenir la survenue des fractures a été remis en question dans les résultats de deux méta-analyses récentes :**

L'une⁶ a évalué l'effet d'un apport calcique supplémentaire (alimentaire ou par supplémentation médicamenteuse) sur la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de cinq sites (colonne vertébrale, col du fémur, hanche, corps entier et avant-bras) chez des sujets adultes âgés de plus de 50 ans. La méta-analyse a concerné 59 essais comparatifs randomisés, 51 ayant évalué une supplémentation en calcium (12 257 patients) et 15 l'apport alimentaire (1 533 patients). Les résultats ont été les suivants :

- L'augmentation du calcium alimentaire a augmenté la DMO entre 0,6% et 1,0% au niveau de la hanche et de l'ensemble du corps après 1 an, et entre 0,7% et 1,8% après 2 ans au niveau de ces deux sites ainsi qu'au niveau de la colonne vertébrale et du col du fémur. La DMO n'a pas été modifiée au niveau de l'avant-bras.

¹ Grieger, J, Clifton V. A review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight. *Nutrients* 2015;7: 153-178.

² Buppasiri P et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2: CD007079.

³ Hofmeyr G J et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst* 2014, Rev 6: CD001059.

⁴ Jackson RD. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83

⁵ Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD000227.

⁶ Tai V et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4183.

- La supplémentation calcique a entraîné une augmentation de la DMO entre 0,7% et 1,8% au niveau des cinq sites osseux après 1 an, 2 ans et 2,5 ans de traitement. Mais ensuite, l'augmentation de la DMO est revenue au niveau observé après 1 an de traitement.
- Les augmentations de DMO observées ont été similaires, que l'apport de calcium soit alimentaire ou par suppléments, et ce, quelle que soit la dose de calcium (supérieure ou inférieure à 1 000 mg/j ou à 500 mg/j) et l'apport calcique de base (supérieur ou inférieur à 800 mg/j). L'effet observé sur la DMO n'a pas non plus été plus élevé lorsque le calcium a été associé à de la vitamine D (quelle que soit la dose), y compris chez les patients ayant une concentration faible en 25-OH-vitamine D3.
- Selon les auteurs, augmenter l'apport en calcium par l'alimentation ou par la supplémentation entraîne des augmentations de la DMO, non progressives, faibles, et qui ont peu de chances d'entraîner une réduction significative du risque de fracture.

L'autre⁷ a évalué l'effet de l'apport calcique (alimentaire, par supplémentation médicamenteuse avec ou sans vitamine D) sur la prévention des fractures chez des sujets adultes âgés de plus de 50 ans. Pour l'augmentation de l'apport alimentaire en calcium, les données proviennent de 2 études comparatives randomisées (262 patients) et de 44 études de cohorte ayant évalué le lien entre la prise alimentaire de calcium (37 études), de lait (14 études) ou de produits laitiers (8 études) et la survenue de fractures. Pour la supplémentation calcique, les données proviennent de la méta-analyse de 26 études comparatives randomisées. Les résultats sont les suivants :

- La plupart des études de cohorte sur le calcium alimentaire, le lait ou les produits laitiers n'ont pas montré d'association entre l'apport en calcium et le risque de fracture. Ce résultat est valable que l'apport calcique soit alimentaire (14 sur 22 études pour toutes localisations, 17 sur 21 études pour la hanche, 7 sur 8 études pour les vertèbres, 5 sur 7 études pour l'avant-bras), soit sous forme de lait (25 sur 28 études) ou de produits laitiers (11 sur 13 études). La seule étude randomisée examinant séparément l'apport alimentaire en calcium n'a pas montré d'association significative avec le risque de fracture (200 patients seulement).
- Pour l'apport sous forme de suppléments en calcium, la méta-analyse des études randomisées met en évidence une réduction du risque total de fracture de 11% (20 études, 58 573 patients ; RR = 0,89, IC95% [0,81 ; 0,96]) et du risque de fracture vertébrale de - 14% (12 études, 48 967 patients ; RR = 0,86, IC95% [0,74 ; 1,00]), mais pas du risque de fracture de la hanche (13 études, 56 648 patients ; RR = 0,95, IC95% [0,76 ; 1,18]), ou de l'avant-bras (8 études, 51 775 ; RR = 0,96, IC95% [0,85 ; 1,09]).
- De plus, l'analyse des résultats (examen visuel du graphe en entonnoir ou « funnel plot » en anglais), régression de Egger) met en évidence l'existence de biais en faveur de la supplémentation en calcium. Si la méta-analyse ne tient compte que des quatre essais randomisés à plus faible risque de biais (44 505 patients), aucun effet sur le risque de fracture, quel que soit le site, n'est alors mis en évidence. Les résultats sont similaires entre les études où le calcium a été administré seul ou en association à de la vitamine D. Une seule étude a montré une diminution significative du risque de fracture avec la supplémentation en calcium^{8,9}. Elle a été réalisée chez des femmes âgées, fragiles, vivant en institution et ayant un faible apport en calcium alimentaire et de faibles taux de vitamine D.
- Les auteurs concluent que l'apport de calcium par l'alimentation ne modifie pas le risque de fracture et il n'y a pas d'essais cliniques démontrant que l'augmentation de cet apport prévient la survenue de fractures. Les preuves que les suppléments en calcium préviennent les fractures sont faibles et mal établies (« weak and inconsistent »).

Selon un éditorial accompagnant la publication de ces deux travaux, la dose de calcium à administrer dépend de l'apport calcique recommandé. L'alimentation permet de couvrir les besoins calciques de la majorité des patients si cet apport est de 700 à 800 mg/j. En revanche, l'apport

⁷ Bolland ML et al. Calcium intake and risk of fracture : systematic review. BMJ 2015;351:h4580.

⁸ Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 1992;327:1637-42.

⁹ Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ 1994;308:1081-2.

alimentaire sera généralement insuffisant si l'apport recommandé est d'au moins 1 200 mg/j et celui en vitamine D de 800 à 1 200 UI/j (cf. certaines recommandations, comme celles de la NOF¹⁰). Les deux méta-analyses précédentes laissent penser que l'apport calcique est inutile, quelle que soit la dose. On notera que les doses les plus fortes exposent les patients à des effets indésirables gênants (constipation, calculs rénaux notamment), alors qu'il n'est pas établi que ces apports permettent de réduire significativement le risque fracturaire^{11,12,13,14}.

Au total, selon ces deux méta-analyses récentes, l'augmentation de l'apport calcique (alimentaire ou par suppléments) ne devrait être envisagé que lorsque les apports alimentaires sont insuffisants, ce qui implique une évaluation individuelle des besoins. Dans les autres situations, l'intérêt de cet apport n'est pas bien établi.

Dans la majorité des études ayant évalué l'efficacité des médicaments anti-ostéoporotiques (notamment les bisphosphonates), une co-administration de calcium + vitamine D a été également faite. En l'absence d'étude établissant la non-infériorité des bisphosphonates sans calcium + vitamine D, la co-administration reste recommandée.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données de tolérance depuis le précédent avis.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'est survenue.

Selon le RCP, les effets indésirables sont :

- troubles digestifs de type constipation, flatulence, nausées.
- hypercalciurie, hypercalcémie (en cas de traitement prolongé à fortes doses).
- prurit, rash cutané et urticaire (rares).

Risque cardiovasculaire associé à la prise de calcium

Des données de tolérance^{15,16,17,18,19,20,21,22,23} ont été publiées sur le risque cardiovasculaire associé aux spécialités à base de calcium. La Commission de la Transparence a analysé ces données en

¹⁰ US National Osteoporosis Foundation : NOF : <http://nof.org/calcium>)

¹¹ Snellman G, Byberg L, Lemming EW, et al. Long-term dietary vitamin D intake and risk of fracture and osteoporosis: a longitudinal cohort study of Swedish middle-aged and elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;jc20131738.

¹² Warensjo E, Byberg L, Melhus H, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2011;342:d1473.

¹³ Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146-55.

¹⁴ Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4265-72.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ Manson JE, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification. *Menopause* 2010;17:683-691.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

2012²⁴ et a conclu que celles-ci ne permettraient pas de conclure à une augmentation du risque cardiovasculaire associée à la supplémentation calcique. Il n'a pas de donnée nouvelle susceptible de modifier cette conclusion.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), FIXICAL 500 mg a fait l'objet de 8 019 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Un apport suffisant en vitamine D et calcium doit être observé aux différents âges de la vie, particulièrement aux âges extrêmes. La carence vitamino D-calcique est un facteur de risque important d'ostéoporose.

Selon les préconisations du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO, 2012), un apport quotidien de calcium d'environ 1 200 mg et un apport de vitamine D compris entre 800 et 1200 UI par jour sont nécessaires. Cet apport est prioritairement alimentaire, les recommandations insistant par ailleurs sur la nécessité d'évaluer les apports de calcium pour chaque patient. Une supplémentation en calcium peut s'avérer nécessaire chez les patients carencés ou à haut risque de carence (apports alimentaires en calcium insuffisant, exposition solaire nulle ou quasi nulle, pathologie ou traitement hypocalcémiant).

L'Académie de Médecine dans son rapport de février 2012²⁵ sur la vitamine D, a par ailleurs indiqué qu'une supplémentation en vitamine D sans apport en calcium se révèle inefficace pour la minéralisation osseuse.

FIXICAL apporte 500 mg de calcium sous forme de carbonate. Il est indiqué lorsque les apports alimentaires en calcium ne suffisent pas à couvrir les besoins dans les situations suivantes :

- 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).

Plusieurs recommandations récentes sont également disponibles :

Dans le cadre du traitement de l'ostéoporose :

- Selon la HAS^{26,27} « avant tout traitement spécifique, on procèdera 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. »
- Selon une actualisation de 2012 par plusieurs sociétés savantes²⁸ des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique publiées en 2006 par la

²⁴ 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.

²⁵ Salle B, Duhamel JF, Académie Nationale de Médecine, Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D : Rapport, conclusions et recommandations.

²⁶ Ostéoporose. Webzine de la HAS, 5 décembre 2011.

²⁷ Les médicaments de l'ostéoporose. Haute Autorité de Santé, Fiche de Bon usage du médicament, juin 2014

²⁸ 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 gérontologie) des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post ménopausique publiées en 2006 par la Haute Autorité de Santé.

Haute Autorité de santé (HAS), « l'efficacité de la supplémentation calcique administrée seule, dans le but de prévenir les fractures ostéoporotiques n'est pas clairement démontrée. [...]. Une méta-analyse de 29 essais thérapeutiques randomisés (63 897 patients d'âge moyen 67,8 ans)²⁹ a montré que l'efficacité se manifestait essentiellement chez les patients de plus de 70 ans dont les apports alimentaires en calcium étaient insuffisants (moins de 700 mg par jour) et lorsqu'il était associé une supplémentation vitaminique D aux doses recommandées. L'association d'une incidence accrue des événements cardiovasculaires et de la supplémentation calcique chez les femmes âgées a été suggérée. Elle a été rapportée essentiellement chez les sujets dont l'apport calcique alimentaire spontané était déjà suffisant, mais elle n'est pas confirmée par toutes les études. Les apports quotidiens optimaux doivent être de 1200 mg chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans, et il est conseillé de privilégier les apports alimentaires (produits laitiers et eaux minérales riches en calcium) (Accord professionnel). En pratique, il est possible d'évaluer les apports alimentaires par un auto-questionnaire fréquentiel (Annexe 3) Une supplémentation en vitamine D doit être associée en cas d'insuffisance. »

- Selon une actualisation de 2014 par plusieurs sociétés savantes des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite publiées en 2003 par la Haute Autorité de Santé (HAS), « l'administration de calcium et vitamine D sur les bases physiopathologiques est largement réalisée lors de la prescription de GC, mais son bénéfice n'est pas établi. En effet, l'observation des groupes placebo des grands essais thérapeutiques, dans lesquels les patients reçoivent des doses physiologiques de calcium et vitamine D, montre que la perte osseuse et les fractures ne sont pas prévenues dans ces groupes^{30,31,32,33} [...] Les apports en calcium recommandés par le Programme National Nutrition Santé (PNSS) sont de 800–1 200 grammes. Pour couvrir ces besoins, il faut consommer 4 produits laitiers par jour (yaourts, fromages frais, laits fermentés, fromages, lait). Par ailleurs, l'association d'une incidence accrue des événements cardiovasculaires avec la supplémentation calcique chez les femmes âgées a été suggérée. Elle a été rapportée essentiellement chez les sujets dont l'apport calcique alimentaire spontané était déjà suffisant, mais elle n'est pas confirmée. Compenser les carences alimentaires en calcium réduit les facteurs de risque ajoutés de perte osseuse. Les apports doivent être évalués par une enquête alimentaire. La prescription systématique d'une supplémentation médicamenteuse de calcium n'est pas recommandée (Grade A). [...] Face à une situation de fragilité osseuse potentielle liée à la maladie inflammatoire sous-jacente et à l'utilisation des glucocorticoïdes, le dosage du taux sérique de vitamine D (25 OH vitamine D) est indiqué (Grade A). Il est recommandé d'obtenir une concentration sérique optimale de 25 OH vitamine D. Ce seuil optimal est de 30 ng/mL (75 nmol/L) basé sur les résultats d'études biologiques et cliniques non spécifiques à l'ostéoporose cortico-induite (Grade A). Compte tenu de cet objectif thérapeutique, il est recommandé de répéter une fois le dosage de 25 OH vitamine D pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation (Grade B). En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il est recommandé de prescrire un traitement « d'induction qui permettra d'obtenir un taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL (Grade A). »
- Selon les recommandations anglaises du NOGG de 2013³⁴, « Calcium and vitamin D supplementation is widely recommended in older people who are housebound or living in

²⁹ Tang BM, Eslick GD, Newsom 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.

³⁰ 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.

³¹ 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.

³² 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.

³³ 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.

³⁴ Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013.

residential or nursing homes, where vitamin D deficiency and low dietary calcium intake are common. Supplementation is also often advocated as an adjunct to other treatments for osteoporosis, as the clinical trials of these agents were performed in patients who were calcium and vitamin D replete. It has been suggested that calcium supplementation may potentially be associated with adverse cardiovascular outcomes, but these studies have been widely criticized and the putative association requires further clarification. Although a longitudinal cohort study also suggested an increased risk of cardiovascular events with calcium supplementation this was not seen with a high dietary intake of calcium. It may therefore be prudent to increase dietary calcium intake and use vitamin D alone, where the use of calcium and vitamin D supplementation might otherwise be considered. »

Concernant l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D + calcium pour prévenir les fractures en dehors des cas de carence en vitamine D ou d'ostéoporose, selon les recommandations nord-américaines du groupe de prévention USPSTF de 2013³⁵ :

- 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.

Chez la femme enceinte, une supplémentation en calcium n'a d'intérêt que chez les femmes ayant une carence avérée en prévention d'une pré-éclampsie. La vitamine D, en l'absence de preuve suffisante quant à ses avantages, n'est pas systématiquement prescrite aux femmes enceintes. Une dose unique de 100 000 UI administrée au début du 6e ou du 7e mois est envisageable néanmoins aux femmes qui s'exposent peu au soleil ou dont la grossesse se déroule en hiver.

³⁵ 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.

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 11/04/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Prévention et traitement des carences vitamino-calciques

- Chez le sujet âgé :

- ▀ Les carences vitamino-calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité 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.
- ▀ Cette spécialité est un médicament 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.

- En période de croissance, de grossesse et d'allaitement :

- ▀ 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 reste moyen.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Traitement d'appoint des ostéoporoses :

- ▀ L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. 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. Les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.
- ▀ FIXICAL 500 mg entre dans le cadre d'un traitement d'appoint. La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint reste important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIXICAL 500 mg, comprimé à croquer ou à sucer 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 %

▀ Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.