

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

calcium (carbonate), cholécalciférol (ou  
vitamine D3)

# FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI,

comprimé à croquer ou à sucer en pilulier (polyéthylène)

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Prévention et correction des carences vitamino-calciques
- Adultes
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM :

« 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.

Ce médicament est indiqué chez les adultes. »

Pas de progrès des nouvelles présentations par rapport aux présentations déjà disponibles.

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	<p>Il s'agit d'une demande d'inscription de FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (calcium, cholécalciférol), comprimé à croquer ou à sucer en piluliers de 60 et 180 comprimés.</p> <p>Ces spécialités sont des compléments de gamme de FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer en tubes de 60 et 180 comprimés. Elles sont destinées à remplacer à terme les présentations en tubes.</p> <p>Pour rappel, dans son avis du 25 juillet 2018, la Commission a renouvelé aux spécialités de référence un service médical rendu important dans les indications de l'AMM<sup>1</sup>.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>calcium (carbonate) + cholécalciférol (ou vitamine D3) (ATC : A12AX)</p> <p><b>FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer en pilulier (polyéthylène)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 60 comprimés en pilulier (polyéthylène) (CIP : 34009 302 705 4 7)</li><li>– 180 comprimés en piluliers (polyéthylène) (CIP : 34009 302 705 5 4)</li></ul>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	EXPANSCIENCE
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indications de l'AMM :</b></p> <p>« Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.</p> <p>Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.</p> <p>Ce médicament est indiqué chez les adultes.»</p>
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale : 17/02/1999 (Procédure nationale)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence (2018) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 20/11/2020 : Mise à jour du libellé des excipients à effet notoire.</li><li>– <b>28/02/2023 : Ajout de 2 nouveaux codes CIP pour un nouveau conditionnement primaire 'pilulier', sans impact sur le contenu total des emballages extérieurs commercialisés (Boîtes de 60 et 180 comprimés). Suppression du code CIP de la présentation non commercialisée (Boîte de 30 comprimés)</b></li></ul> <p>Soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) selon les exigences définies par la liste EURD.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>Médicament non soumis à prescription médicale.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"><li>– Calendrier d'évaluation<ul style="list-style-type: none"><li>• Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023.</li></ul></li></ul>

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 25 juillet 2018 concernant la spécialité FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimés à croquer ou à sucer en tubes (Polypropylène). Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - FIXICAL VITAMINE D3 \(calcium \(carbonate de\)/ cholécalciférol \(concentrat de\)\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/2018-07-25)

## 2. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 2.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer en piluliers sont nombreux. Ce sont les autres présentations actuellement remboursables de FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimés à croquer ou à sucer ainsi que les autres spécialités à base de calcium et de vitamine D3 administrées par voie orale ayant une AMM ou recommandées dans les mêmes indications.

### 2.2 Service Médical Rendu

#### Correction des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé

- Les carences vitamino-calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.
- FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (calcium, cholécalciférol), comprimé à croquer ou à sucer en piluliers (60 et 180 comprimés), 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.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>re</sup> intention au regard des thérapies disponibles. Une évaluation des apports alimentaires doit être faite avant d'envisager si besoin une supplémentation à visée préventive.

#### → Intérêt de santé publique

FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (calcium, cholécalciférol), comprimés à croquer ou à sucer en piluliers (60 et 180 comprimés) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

#### Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les adultes carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique

- 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.
- FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (calcium, cholécalciférol), comprimé à croquer ou à sucer en piluliers (60 et 180 comprimés), entre dans le cadre d'un traitement d'appoint.
- Le rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint reste important.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>re</sup> intention au regard des thérapies disponibles. La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.

### → Intérêt de santé publique

FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimés à croquer ou à sucer en piluliers (60 et 180 comprimés) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (calcium, cholécalciférol), comprimé à croquer ou à sucer en piluliers (60 et 180 comprimés) est 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

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

## 2.4 Population cible

L'introduction de FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (calcium, cholécalciférol), comprimés à croquer ou à sucer en piluliers (60 et 180 comprimés) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients atteints de carences vitamino-calciques ou d'ostéoporose et nécessitant un apport supplémentaire en calcium et vitamine D.

## 2.5 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et les durées de traitement.

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**Avis**  
**25 juillet 2018**

*calcium (carbonate) + cholécalciférol (ou vitamine D3)*

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

B/60 (CIP : 34009 350 050 7 6)

B/180 (CIP : 34009 376 548 2 1)

**FIXICAL VITAMINE D3 1 000 mg/800 UI, comprimé à sucer**

B/30 (CIP : 34009 364 247 2 2)

B/90 (CIP : 34009 376 287 4 7)

Laboratoire EXPANSCIENCE

Code ATC	A12AX (Calcium en association avec d'autres substances)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - <b>Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.</b> - <b>Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.</b> <b>Ce médicament est indiqué chez les adultes. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none"><li>- FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI : 17/02/1999.</li><li>- FIXICAL VITAMINE D3 1 000 mg/800 UI : 05/05/2004.</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicaments non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2016 A Voies digestives et métabolisme A12 Suppléments minéraux A12A Calcium A12AX calcium en association avec d'autres substances

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/06/2017.

Dans son dernier avis de renouvellement/de réévaluation du 11/04/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de FIXICAL VITAMINE D3 restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « Correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés.
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.  
Ce médicament est indiqué chez les adultes. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

#### Rappel des données déjà prises en compte par la Commission à l'occasion de la demande de réinscription d'autres spécialités à base de calcium et vitamine D

► Dans l'étude de Jackson<sup>1</sup> (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)<sup>2</sup> 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'une<sup>3</sup> 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.
- 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'autre<sup>4</sup> 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

<sup>1</sup> Jackson RD. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006;354:669-83

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Tai V et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;351:h4183.

<sup>4</sup> Bolland ML et al. Calcium intake and risk of fracture : systematic review. BMJ 2015;351:h4580.

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 les 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<sup>5,6</sup>. 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 n'est pas associé au risque de fracture et il n'y a pas de preuve d'essais cliniques qu'augmenter cet apport prévient les fractures. Les preuves que les suppléments en calcium préviennent les fractures sont faibles et mal établies.

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 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 NOF<sup>7</sup>). 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<sup>8,9,10,11</sup>.

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> US National Osteoporosis Foundation : NOF : <http://nof.org/calcium>

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Warensjö E, Byberg L, Melhus H, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2011;342:d1473.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.



insuffisants, ce qui implique une évaluation individuelle des besoins. Dans les autres situations, l'intérêt de cet apport n'est pas bien établi.

Le laboratoire n'a pas présenté de donnée clinique nouvelle susceptible de modifier ces conclusions.

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 a fourni des nouvelles données de tolérance (données du PSUR couvrant la période du 01/11/2010 et le 31/10/2013 complétées par la synthèse des cas notifiés aux laboratoires EXPANSCIENCE et des cas issus de la littérature médicale durant la période du 01/11/2013 au 31/08/2016).

L'exposition a été estimée à 124 175 patients pour FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer, et 186 398 patients pour FIXICAL VITAMINE D3 1 000 mg/800 UI, comprimé à sucer pour la période du 01/11/2010 au 31/08/2016. Il n'y a pas de nouveau risque important identifié de pharmacovigilance au cours de cette période.

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

### Risque cardiovasculaire associé à la prise de calcium

Des données de tolérance<sup>12,13,14,15,16,17,18,19,20</sup> ont été publiées sur le risque cardiovasculaire associé aux spécialités à base de calcium. La Commission de la Transparence a analysé ces données en 2012<sup>21</sup> et a conclu que celles-ci ne permettaient pas de conclure à une augmentation du risque cardiovasculaire associée à la supplémentation calcique.

Il n'y a pas de donnée nouvelle susceptible de modifier cette conclusion.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance pour ces spécialités.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> Manson JE, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification. Menopause 2010;17:683-691.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2018), FIXICAL VITAMINE D3 a fait l'objet de 291 412 prescriptions (93 676 prescriptions de FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI et 197 735 prescriptions de FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/400 UI).

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans le traitement des ostéoporoses (36% des prescriptions).

## 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 de l'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 2012<sup>22</sup> 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 VITAMINE D3 apporte 500 mg ou 1 000 mg de calcium (sous forme de carbonate) et 400 UI ou 800 UI de vitamine D3. Il est indiqué lorsque les apports alimentaires en calcium et vitamine D ne suffisent pas à couvrir les besoins dans les situations suivantes :

- correction des carences en vitamine D et en calcium chez les sujets âgés,
- pour un apport supplémentaire de calcium et vitamine D3, comme adjuvant aux traitements spécifiques de l'ostéoporose tels que les bisphosphonates chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

Plusieurs recommandations récentes sont également disponibles :

Dans le cadre du traitement de l'ostéoporose :

- Selon la HAS<sup>23,24</sup> « 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 savantes<sup>25</sup> des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique publiées en 2006 par la 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

<sup>22</sup> Salle B, Duhamel JF, Académie Nationale de Médecine, Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D : Rapport, conclusions et recommandations.

<sup>23</sup> Ostéoporose. Webzine de la HAS, 5 décembre 2011.

<sup>24</sup> Les médicaments de l'ostéoporose. Haute Autorité de Santé, Fiche de Bon usage du médicament, juin 2014

<sup>25</sup> 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.

patients d'âge moyen 67,8 ans)<sup>26</sup> 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<sup>27,28,29,30</sup> [...] 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'attaque » 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 2013<sup>31</sup>, « Calcium and vitamin D supplementation is widely recommended in older people who are housebound or living in 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

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> 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.

<sup>28</sup> 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.

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013.

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 2013<sup>32</sup> :

- 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.

## 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

#### **Correction des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé :**

- ▶ Les carences vitamino-calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ FIXICAL VITAMINE D3 entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important lorsqu'une carence existe ou chez les patients à haut risque de carence (sujets très âgés institutionnalisés par exemple). Dans les autres situations, le bénéfice de la supplémentation n'est pas établi.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de 1<sup>ère</sup> 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.

#### **Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les adultes carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique :**

- ▶ 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.
- ▶ FIXICAL VITAMINE D3 entre dans le cadre d'un traitement d'appoint.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint reste important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de 1<sup>ère</sup> intention. La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

<sup>32</sup> 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer et par FIXICAL VITAMINE D3 1 000 mg/800 UI, comprimé 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 %.**

### ► **Conditionnements**

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