



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 20 juin 2007 (JO du 18 septembre 2008)

**FIXICAL 500 mg, comprimé à croquer ou à sucer**  
**B/60 (CIP : 350 025-2)**

**Laboratoire EXPANSCIENCE**

carbonate de calcium

Code ATC : A12AA04 (calcium)

Date de l'AMM (procédure nationale) : 17 février 1999

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

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)».

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), cette spécialité a fait l'objet de 45 735 prescriptions.

Analyse des données cliniques :

▪ **Efficacité**

Des données d'efficacité sur le calcium ont été fournies par le laboratoire et/ou publiées<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>. Elles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

<sup>1</sup> Tang BM, Eslick GD, Nowson 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>2</sup> Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. Osteoporos Int. 2008; 19: 1119-23

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Nordin BE. The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2009 ; 20 (12): 2135-43

## ▪ Tolérance

Des données de tolérance sur le risque cardiovasculaire associé aux spécialités à base de calcium ont été publiées.

### ► Etude Bolland *et al.*<sup>10</sup>

Une étude<sup>10</sup> randomisée, contrôlée versus placebo a évalué le risque d'événements cardiovasculaires associé à une supplémentation calcique seule (1 g/jour) chez 1 471 femmes ménopausées d'âge moyen 74 ans, en bonne santé, suivies pendant 5 ans.

Les événements cardiovasculaires constituaient un critère de jugement secondaire.

Lorsque les événements cardiovasculaires étaient rapportés par les femmes ménopausées et leurs familles, la supplémentation en calcium a été associée à un risque relatif d'infarctus du myocarde de 2,12 (IC 95% ; [1,01 ; 4,47],  $p = 0,047$ ). Toutefois, lorsque des événements supplémentaires, validés par des bases de données médicales ou administratives étaient pris en compte, aucune différence n'a été observée entre le groupe calcium et le groupe placebo.

### ► Etude Bolland *et al.*<sup>11</sup>

Le risque d'événements cardiovasculaires associé à une supplémentation calcique seule ( $\geq 500$  mg/jour), sans vitamine D, a été évalué dans deux analyses successives réalisées par Bolland *et al.*<sup>11</sup> et publiées en 2010.

Les études incluses étaient randomisées, en double aveugle, comparant une dose de calcium ( $\geq 500$  mg/jour) à un placebo et avec au moins 100 patients (âge > 40 ans) suivis pendant 1 an ou plus<sup>12</sup>.

Une première analyse a été réalisée sur 5 études rassemblant 8 151 patients avec un suivi médian de 3,6 ans. Un infarctus du myocarde a été observé chez 143 patients dans le groupe calcium et 111 dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 1,31 (IC 95% ; [1,02 ; 1,67],  $p = 0,035$ ). Sur les autres critères d'évaluation, les AVC, le critère composite associant infarctus du myocarde/AVC/mort subite et les décès, aucune différence significative n'a été observée.

Une deuxième analyse a été réalisée sur 11 études (dont les 5 études précédentes) rassemblant 11 921 patients avec un suivi moyen de 4,0 ans. Un infarctus du myocarde a été observé chez 166 patients du groupe calcium et 130 du groupe placebo, soit un risque relatif de 1,27 (IC 95% ; [1,01 ; 1,59],  $p = 0,038$ ).

Le risque d'infarctus du myocarde était essentiellement retrouvé pour un supplément calcique  $\geq 805$  mg/jour mais il n'a pas été observé d'effet dose linéaire.

---

<sup>5</sup> Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, *et al.* Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1780-90

<sup>6</sup> MacLean C, Newberry S, Maglione M, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008 ; 148 (3) : 197-213

<sup>7</sup> Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, *et al.* Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure. Results of a 5-year, double blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 869-875

<sup>8</sup> Reid IR, Mason B, Horne A, *et al.* Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med*. 2006 Sep; 119 (9): 777-85

<sup>9</sup> Reid IR, Ames R, Mason B, *et al.* Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med*. 2008 Nov; 168 (20): 2276-82

<sup>10</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>11</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>12</sup> Les tests d'hétérogénéité n'ont pas été significatifs.

Ces analyses soulèvent les remarques suivantes :

- aucune des études sélectionnées n'avait comme critère principal de jugement les événements cardiovasculaires. Ils ont donc été recueillis pour l'analyse de la tolérance des traitements, souvent de façon non standardisée et sans comité de surveillance *ad hoc*. Au total, dans cette méta-analyse, les événements cardiovasculaires n'ont pas été recueillis pour 15% de l'ensemble des patients inclus dans la méta-analyse.
- dans l'analyse sur les 8 151 patients, les facteurs de risque cardiovasculaires tels qu'hypertension artérielle, dyslipidémie ou maladie cardiaque ischémique, n'étaient disponibles que pour un tiers des patients, ce qui pourrait avoir diminué la qualité de l'ajustement.
- il existe un risque de faux positifs lié notamment à la multiplicité des tests réalisés.
- les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués restent imprécis.
- les résultats obtenus sont à interpréter avec prudence car une étude<sup>13</sup> récente rapportant les résultats d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo d'une durée de 5 ans (Etude CAIFOS : *Calcium Intake Fracture Outcome Study*) a montré qu'une supplémentation en calcium (1200 mg/jour) n'augmente pas de façon significative le risque de maladie vasculaire liée à une athérosclérose. Des revues systématiques<sup>14,15</sup> n'ont pas montré que la supplémentation en calcium est associée à un risque cardiovasculaire.

D'autres études ont été publiées<sup>16,17,18,19</sup> sur la supplémentation en calcium et en vitamine D. Les résultats obtenus ne seraient pas extrapolables à la supplémentation calcique seule.

## ► Conclusion

Compte tenu des remarques faites sur ces analyses, l'ensemble des données ne permet pas de conclure à une augmentation du risque cardiovasculaire associé à la supplémentation calcique.

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSUR du 1<sup>er</sup> octobre 2007 au 31 juillet 2010) ont été prises en compte.

Aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

Les données acquises de la science<sup>20, 21</sup> sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 18 avril 2007.

---

<sup>13</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(1): 35-41

<sup>14</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>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> 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>17</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>18</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>19</sup> Manson JE, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification. *Menopause*. 2010 July;17(4):683-691

<sup>20</sup> Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse - Juillet 2006

<sup>21</sup> Institute of Medicine, report Brief. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, November 2010

Réévaluation du service médical rendu :

Traitement des carences calciques :

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 de cette spécialité est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans cette indication.

Traitement d'appoint des ostéoporoses :

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement d'appoint.

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans cette indication.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%