



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 20 juin 2007 (JO du 18 septembre 2008)

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

B/60 (CIP : 350 050-7)

B/180 (CIP : 376 548-2)

FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 UI, comprimé à sucer

B/30 (CIP : 364 247-2)

B/90 (CIP : 376 287-4)

Laboratoire EXPANSCIENCE

carbonate de calcium, cholécalciférol

Code ATC : A12AX (calcium et vitamine D)

Dates des AMM (procédure nationale) :

FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI : 17 février 1999

FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 UI : 5 mai 2004

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

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. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 324 534 prescriptions ; 44% d'entre elles ont concerné FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (boîte de 60), 21% d'entre elles, FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 UI (boîte de 30), 19% d'entre elles, FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI (boîte de 180) et 16% d'entre elles, FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 UI (boîte de 90).

Analyse des données cliniques :

▪ **Efficacité**

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle donnée pertinente.

Des données d'efficacité sur le calcium associé à la vitamine D ont été publiées^{1,2,3}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

▪ Tolérance

Des données de tolérance sur le risque cardiovasculaire associé aux spécialités à base de calcium avec ou sans vitamine D ont été publiées.

► Etude basée sur les résultats de l'étude *Women's Health Initiative* (WHI CaD)²

Une étude réalisée par Hsia et al.⁴, publiée en 2007, a évalué le risque d'événements cardiovasculaires associé à une supplémentation en calcium et en vitamine D dans l'étude *Women's Health Initiative* (WHI CaD)².

L'étude WHI CaD est une étude randomisée, contrôlée versus placebo chez 36 282 femmes post-ménopausées âgées de 50 à 79 ans (âge moyen > 62 ans) suivies pendant 7 ans. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la supplémentation en calcium et vitamine D sur le risque de fractures.

Les événements cardiovasculaires constituaient un critère secondaire de jugement. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe recevant une supplémentation en calcium et vitamine D (1 g Ca et 400 UI de vitamine D par jour) et le groupe recevant un placebo sur le risque cardiovasculaire.

Cette étude soulève les remarques suivantes :

- les événements cardiovasculaires ne constituaient pas un critère principal de jugement.
- 54% des patientes avaient des suppléments en calcium au moment de la randomisation (hors protocole).
- la posologie étudiée était de 1 g de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. Les spécialités associant du calcium et de la vitamine D ont une posologie quotidienne environ deux fois plus importante en vitamine D.
- la relation dose-effet n'est pas cohérente pour chacun des événements cardiovasculaires considérés de façon isolée.

¹ 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

² 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

³ Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 315-322

⁴ 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

► Etude Bolland *et al.*⁵

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

Les études incluses étaient randomisées, en double aveugle, comparant une dose de calcium (≥ 500 mg/jour) à un placebo et avec au moins 100 patients (âge > 40 ans) suivis pendant 1 an ou plus⁶.

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, c'est-à-dire les AVC et 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 observé pour une supplémentation calcique ≥ 805 mg/jour mais il n'a pas été relevé d'effet dose linéaire.

La pertinence clinique de ces résultats est limitée car les données obtenues ne peuvent être extrapolées à l'association calcium/vitamine D, seule une minorité de patients reçoit une supplémentation calcique seule en pratique clinique habituelle.

En outre, 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 l'analyse des 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.

⁵ 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

⁶ Les tests d'hétérogénéité n'ont pas été significatifs.

► Méta-analyse de Bolland *et al.*⁷

Une méta-analyse réalisée par Bolland *et al.* publiée en 2011 avait deux objectifs :

- évaluer l'interaction possible entre la prise personnelle de suppléments en calcium au moment de la randomisation et le risque d'événements cardiovasculaires associé à une supplémentation en calcium avec ou sans vitamine D dans l'étude WHI CaD.
- compléter la méta-analyse réalisée par Bolland *et al.* (2010) à partir des données sur les patientes qui ne prenaient pas de supplémentation calcique au moment de la randomisation dans l'étude WHI CaD et à partir de données non incluses dans la méta-analyse de Bolland *et al.* (2010).

Concernant le premier objectif, dans l'étude WHI CaD, parmi les 16 718 femmes sans supplément en calcium au moment de la randomisation, la supplémentation en calcium et en vitamine D au cours de l'étude a été associée :

- à un risque relatif de 1,16 sur les critères composite infarctus du myocarde/AVC ($p = 0,05$) et infarctus du myocarde/revascularisation coronaire ($p = 0,04$) ;
- à un risque relatif d'infarctus du myocarde (exceptés les infarctus du myocarde silencieux) de 1,22 ($p = 0,05$).

Pour les femmes avec un supplément en calcium au moment de la randomisation :

- il n'a pas été observé de différence significative sur le risque cardiovasculaire entre le groupe recevant une supplémentation en calcium et en vitamine D et le groupe recevant un placebo.
- la supplémentation en calcium et en vitamine D a été associée à un risque relatif de décès (toutes causes confondues) de 0,84 (IC 95%, [0,73 ; 0,97], $p = 0,01$).

Ces résultats montrent qu'il n'y a pas de relation dose-effet entre la supplémentation calcique et le risque d'événements cardiovasculaires.

Concernant le second objectif de la méta-analyse de Bolland (2011), une première méta-analyse⁸ a inclus 3 études contrôlées versus placebo sur un total de 20 090 patientes. La supplémentation en calcium et vitamine D a été associée à un risque relatif d'infarctus du myocarde de 1,21 (IC 95%, [1,01 ; 1,44], $p = 0,04$), un risque relatif d'AVC de 1,20 ([1,00 ; 1,43], $p = 0,05$) et un risque relatif pour le critère composite infarctus du myocarde/AVC de 1,16 ([1,02 ; 1,32], $p = 0,02$).

Une seconde méta-analyse⁸ a inclus des études contrôlées versus placebo sur la supplémentation calcique avec ou sans vitamine D et l'étude WHI CaD sur un total de 28 072 femmes. La supplémentation calcique avec ou sans vitamine D a été associée à un risque relatif d'infarctus du myocarde de 1,24 ([1,07 ; 1,45], $p = 0,004$) et à un risque relatif pour le critère composite infarctus du myocarde/AVC de 1,15 ([1,03 ; 1,27], $p = 0,009$).

Au total, la méta-analyse de Bolland (2011) soulève les remarques suivantes :

- dans la plupart des essais, les événements cardiovasculaires ne constituaient pas un critère principal de jugement.
- la posologie étudiée était de 1 g de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. Les spécialités associant du calcium et de la vitamine D ont une posologie quotidienne environ deux fois plus importante en vitamine D.
- il existe un risque de faux positifs lié notamment à la multiplicité des tests réalisés.
- Les auteurs se basent sur une hypothèse qui peut être discutée. Selon eux, les résultats obtenus dans l'étude WHI CaD peuvent s'expliquer par une large utilisation de

⁷ 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

⁸ Les tests d'hétérogénéité n'ont pas été significatifs.

suppléments calciques au moment de la randomisation, hors protocole. Or les patients avec des suppléments calciques hors protocole étaient peut-être plus à risque d'un événement cardiovasculaire.

- les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués restent imprécis.
- les résultats obtenus sont à interpréter avec prudence car des revues systématiques^{9,10} n'ont pas montré que la supplémentation en calcium et vitamine D est associée à un risque cardiovasculaire.

L'étude randomisée WHI CaD n'avait pas mis en évidence une association entre la prise de calcium/vitamine D et le risque d'événement cardiovasculaire.

Une étude¹¹ publiée en 2010 a montré que la supplémentation en calcium (1 g par jour) et vitamine D (400 UI par jour) ne semble pas modifier le risque de développer une calcification des artères coronaires chez des femmes ménopausées.

► 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 en calcium et vitamine D.

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSUR du 1^{er} février 2009 au 31 octobre 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^{12, 13} 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 aux avis précédents de la Commission de la Transparence du 18 avril 2007 et du 6 septembre 2006.

⁹ 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

¹⁰ 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

¹¹ Manson JE, Allison MA, Carr JJ et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification. *Menopause.* 2010 July; 17(4): 683-691

¹² Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse - Juillet 2006

¹³ Institute of Medicine, report Brief. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, November 2010

Réévaluation du service médical rendu :

Traitement des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé

Les carences vitamino-calciques profondes se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

Traitement d'appoint de l'ostéoporose

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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement d'appoint.

Leur rapport efficacité/effets indésirables en traitement d'appoint est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

La prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagé lors d'une corticothérapie prolongée.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

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

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%