

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

**ZYMADUO 150 UI, solution buvable en gouttes, 12 ml en flacon**

B/1 (CIP : 34009 347 805 0 9)

**ZYMADUO 300 UI, solution buvable en gouttes, 12 ml en flacon**

B/1 (CIP : 34009 348 106 9 5)

Laboratoire ROTTAPHARM SAS

DCI	cholécalférol, fluorure de sodium
Code ATC (2014)	A12CD51 (Suppléments minéraux)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p><u>ZYMADUO 150 UI, solution buvable en gouttes :</u>  <b>« Prévention de la carie dentaire et du rachitisme vitaminoprive chez le nourrisson de 0 à 18 mois dans le cas où fluor et vitamine D sont administrés conjointement. Cette présentation, contenant 600 UI de vitamine D dans 4 gouttes, est adaptée en cas d'utilisation d'un lait déjà supplémenté en vitamine D.</b>  <b>Ce médicament ne doit pas être pris sans avis médical.»</b></p> <p><u>ZYMADUO 300 UI, solution buvable en gouttes :</u>  <b>« Prévention de la carie dentaire et du rachitisme vitaminoprive chez le nourrisson de 0 à 18 mois dans le cas où fluor et vitamine D sont administrés conjointement :</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- en l'absence d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D,</li> <li>- chez les enfants à peau pigmentée en cas d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D.</li> </ul> <b>Ce médicament ne doit pas être pris sans avis médical. »</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	ZYMADUO 150 UI : 17/08/1998 ZYMADUO 300 UI : 17/08/1998 (procédure nationale).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.

Classement ATC	2014	
	A	Voies digestives et métaboliques
	A12	Suppléments minéraux
	A12C	Autres suppléments minéraux
	A12CD	Fluorure
	A12CD51	Fluorures en association

## 02 CONTEXTE

---

Examen du dossier des spécialités ZYMADUO 150 UI et 300 UI, solution buvable en gouttes, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 14/04/2010 (JO du 13/10/2010).

Selon les dernières recommandations de la HAS<sup>1</sup>, la supplémentation en fluor par voie orale (comprimés, gouttes) n'est plus recommandée aux enfants de moins de 6 mois. Aussi, un dossier de demande de modification du RCP des spécialités ZYMADUO a été déposé par le laboratoire auprès de l'ANSM en septembre 2012. Cette demande porte sur la modification de l'âge dans l'indication des spécialités ZYMADUO actuellement indiquées pour les enfants âgés de 0 à 18 mois. La nouvelle indication demandée se limitera aux enfants âgés de 6 à 18 mois. Cette demande n'a à ce jour pas encore été prise en compte par l'ANSM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

ZYMADUO 150 UI, solution buvable en gouttes :

« Prévention de la carie dentaire et du rachitisme vitaminoprive chez le nourrisson de 0 à 18 mois dans le cas où fluor et vitamine D sont administrés conjointement. Cette présentation, contenant 600 UI de vitamine D dans 4 gouttes, est adaptée en cas d'utilisation d'un lait déjà supplémenté en vitamine D.

Ce médicament ne doit pas être pris sans avis médical. »

ZYMADUO 300 UI, solution buvable en gouttes :

« Prévention de la carie dentaire et du rachitisme vitaminoprive chez le nourrisson de 0 à 18 mois dans le cas où fluor et vitamine D sont administrés conjointement :

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Recommandations en santé publique. Stratégies de prévention de la carie dentaire. Mars 2010

- en l'absence d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D,
  - chez les enfants à peau pigmentée en cas d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D.
- Ce médicament ne doit pas être pris sans avis médical. »

## 03.2 Posologie

Cf RCP.

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

A l'occasion de ce renouvellement, le laboratoire n'a pas présenté de nouvelles études cliniques montrant l'efficacité de ZYMADUO.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté une méta-analyse Cochrane de 2011<sup>2</sup> évaluant l'efficacité des suppléments de fluor pour la prévention de la carie dentaire chez l'enfant. Cependant, l'hétérogénéité et l'absence de concordance des résultats entre les deux études ayant porté sur les dents de lait n'ont pas permis de conclure.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR n°3 couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2012). Aucun nouveau signal de tolérance n'est apparu pendant cette période.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification de RCP n'a été réalisée.

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

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2014), le nombre annuel de prescriptions de la gamme ZYMADUO est de 546 748 dont 80% pour le dosage 150 UI et 20 % pour le dosage 300 UI. La quasi-totalité des prescriptions (97%) de ces deux spécialités est réalisée chez des enfants âgés de moins de 24 mois et à la posologie de 4 gouttes par jour.

Une enquête épidémiologique concernant la prescription prophylactique de vitamine D réalisée en 2012<sup>3</sup> a montré que la prescription prophylactique de vitamine D chez les enfants âgés de 0 à 18 mois était majoritairement conforme aux recommandations, même si 9.8% d'entre eux avaient des prescriptions inférieures aux recommandations. Cette enquête a mis en évidence une association entre la présence de facteurs de risque et une probabilité plus élevée d'avoir une prescription inférieure aux recommandations chez les 0-18 mois.

---

<sup>2</sup> Tubert-Jeannin S et al. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12).

<sup>3</sup> E Mallet et al. Prescription prophylactique de la vitamine D en France : enquête épidémiologique multicentrique nationale chez 3240 enfants de moins de 6 ans. *Archives de Pédiatrie.* 2012 Dec;19(12):1293-302

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la supplémentation en fluor et en vitamine D chez le nourrisson de 0 à 18 mois et leurs modalités de mise en œuvre ont été prises en compte<sup>1,4,5,6,7,8</sup>. Depuis le dernier avis du 21 juillet 2010, la place des spécialités ZYMADUO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Compte tenu de la diversité des apports en fluor (eaux de boisson, sel, dentifrices fluorés...), toute prescription de fluor médicamenteux doit être précédée d'un bilan personnalisé des apports journaliers en fluor.

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les régions où la teneur en fluor dans l'eau de distribution est supérieure à 0,3 mg/l. En France, 85% de la population vit dans des régions où la teneur en fluor est inférieure ou égale à 0,3 mg/l. En cas de doute, il est conseillé de s'enquérir auprès de la mairie ou de la DDASS du taux local de fluor dans l'eau de distribution.

Selon les dernières recommandations de la HAS, la supplémentation en fluor par voie orale (comprimés, gouttes) n'est plus recommandée aux enfants de moins de 6 mois. Après l'âge de 6 mois (apparition des premières dents), elle doit être réservée aux enfants présentant un risque carieux élevé<sup>9</sup> qui doivent bénéficier de mesures de prévention et d'une prise en charge spécifique par un chirurgien-dentiste. La supplémentation fluorée ne dispense pas d'une bonne hygiène bucco-dentaire et alimentaire.

Afin d'éviter la survenue d'une fluorose dentaire, il faut contrôler l'administration des fluorures chez les enfants âgés notamment de moins de 6 ans. Ceci nécessite de réaliser périodiquement un bilan fluoré et de restreindre l'utilisation de fluorures systémiques à une seule source.

En traitement préventif du rachitisme, la supplémentation en vitamine D doit être dès la naissance de :

- 400 à 800 UI de vitamine D chez les nourrissons consommant des laits enrichis en vitamine D. Les aliments diététiques lactés pour nourrissons sont enrichis en vitamine D (400 à 600 UI/l en moyenne). Ceci ne dispense pas de la prophylaxie médicamenteuse.

- 1 000 à 1 200 UI chez le nourrisson nourri au sein ou au lait de vache

- 1 200 à 1 600 UI chez les prématurés et les enfants à peau pigmentée.

800 à 1 000 UI/j de vitamine D jusqu'à 18 mois suffisent à prévenir le rachitisme dans la majorité des cas, en cas d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D.

Pour éviter tout surdosage, il faut tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association de plusieurs traitements contenant déjà cette vitamine.

---

<sup>4</sup> Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans. Mise au point de l'Afssaps. Octobre 2008

<sup>5</sup> Ministère du travail, de l'emploi et de la santé - Fluor et santé bucco-dentaire : situation en France - 2010/2011

<sup>6</sup> M. Vidailhet. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Ped, March 2012, 19, Issue 3,316-28.*

<sup>7</sup> Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine. Statut vitaminique, rôle extra-osseux et besoins quotidiens en vitamine D. 2012

<sup>8</sup> E. Mallet et al. Prescription prophylactique de la vitamine D en France : enquête épidémiologique multicentrique nationale chez 3 240 enfants de moins de 6 ans. *Archives de Pédiatrie 2012 ; 1-10.*

<sup>9</sup> Les enfants à risque carieux élevé sont ceux ayant au moins un des facteurs de risque individuels suivants : absence de brossage quotidien avec du dentifrice fluoré ; ingestions sucrées régulières en dehors des repas ou du goûter (aliments sucrés, boissons sucrées, bonbons) ; prise au long cours de médicaments sucrés ou générant une hyposialie ; sillons profonds et étroits à l'examen clinique simple au niveau des molaires ; présence de plaque visible à l'œil nu sans révélation ; présence de caries (atteinte de la dentine) et/ou de lésions initiales réversibles (atteinte de l'émail).

Les spécialités ZYMADUO sont adaptées à la grande majorité des nourrissons devant bénéficier à la fois d'une prévention du rachitisme et de celle de la carie dentaire par le fluor (c'est-à-dire les nourrissons vivant dans une région où l'eau de distribution contient moins de 0,3 mg de fluor par litre et après un bilan des apports). Les taux de cholécalférol et de fluorure de sodium dans chaque spécialité sont conformes aux recommandations.

## 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 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu :

► La carie dentaire est fréquente et ses complications médicales sont multiples (douleur, abcès dentaire, foyer infectieux, troubles de l'alimentation...). L'hygiène bucco-dentaire, le changement des habitudes alimentaires et la consommation de fluorures ont un effet significatif sur la diminution des caries. Cependant, la multiplication des sources potentielles de fluor peut conduire à des surdosages se manifestant par une fluorose dentaire (aspect tacheté de l'émail dentaire s'accompagnant d'une fragilité de l'émail dans les formes sévères).

Un déficit profond en vitamine D peut avoir pour conséquence un rachitisme chez l'enfant. Ce défaut de minéralisation peut entraîner des pathologies osseuses, une hypotonie musculaire. En France, le rachitisme a pratiquement disparu compte tenu de la mise en place de politiques de supplémentation systématique en vitamine D.

► Les spécialités ZYMADUO entrent dans le cadre de la prévention de la carie dentaire et des carences en vitamine D chez le nourrisson de 0 à 18 mois.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives médicamenteuses ou non.

► Ces spécialités sont des médicaments d'appoint.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZYMADUO reste modéré 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 et à la posologie de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

### ▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.