

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 mai 2013

ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes

1 flacon avec compte-gouttes avec fermeture de sécurité enfant de 10 ml (CIP : 34009 353 583 6 3)

ZYMAD 80 000 UI, solution buvable en ampoule

1 ampoule de 2 ml (CIP : 34009 353 581 3 4)

ZYMAD 200 000 UI, solution buvable en ampoule

1 ampoule de 2 ml (CIP : 34009 358 496 4 9)

Laboratoire ROTTAPHARM

DCI	cholécalférol
Code ATC (2012)	A11CC05 (vitamine D)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales (procédure nationale) : ZYMAD 200 000 UI, solution buvable en ampoule : 8 janvier 2002 ZYMAD 80 000 UI, solution buvable en ampoule et ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes : 24 mars 2000 Rectificatifs (modifications du RCP) : ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes : 12 avril 2012 ZYMAD 80 000 UI et 200 000 UI, solution buvable en ampoule : 10 août 2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II (ZYMAD 200 000 UI et ZYMAD 80 000, solution buvable en ampoule)

Classement ATC	2012 A Appareil digestif et métabolisme A11 Vitamines A11C Vitamines A et D, y compris association des deux A11CC Vitamines D et analogues A11CC05 Cholécalficérol
----------------	---

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 27 novembre 2007 (JO du 07/04/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

"Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D".

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une méta-analyse¹ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D avec ou sans calcium sur la prévention des chutes chez les personnes âgées. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les résultats d'une enquête relative à la sécurité d'emploi des spécialités indiquées dans la supplémentation en vitamine D du nouveau-né et du nourrisson, conduite par le CRPV de Bordeaux. Les cas notifiés concernent des malaises et des erreurs médicamenteuses ou de surdosages avec ou sans signes cliniques. Les erreurs médicamenteuses concernent potentiellement l'ensemble des spécialités contenant de la vitamine D prescrites chez le nouveau-né et le nourrisson. Les situations qui semblent principalement à risque sont les relais d'une spécialité par une autre, aboutissant à une co-administration de deux spécialités contenant de la vitamine D (celle prescrite par la maternité et celle prescrite par le médecin traitant ou le pédiatre). Bien que peu nombreux, les surdosages existent avec parfois des manifestations cliniques. Tous ont eu une évolution favorable, rapidement ou en quelques semaines. Ces surdosages sont essentiellement survenus après erreurs répétées pendant plusieurs semaines ou après ingestion accidentelle. A la suite de cette enquête, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a émis un avis favorable à la mise en œuvre des mesures suivantes :

- l'ajout d'un bouchon de sécurité sur le conditionnement des spécialités à base de vitamine D,
- l'harmonisation des posologies des différentes spécialités contenant de la vitamine D.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 6 mai 2007 au 5 mai 2010) et deux études^{2,3} relatives à la tolérance d'une supplémentation chez des enfants et/ou adolescents. Ces données ne modifient pas le profil de tolérance connu de ces spécialités.

► Depuis la dernière évaluation du dossier, des modifications du RCP ont été apportées. Les principaux changements sont :

- la mention d'une diminution de l'absorption de la vitamine D en cas d'utilisation d'ORLISTAT en rubrique interactions médicamenteuses.
- la mention des effets indésirables prurit, éruption cutanée, érythème, œdème (affections de la peau et du tissu sous-cutané).

¹ Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2009;339: b3692 doi:10.1136/bmj.b3692

² Mallet E, Philippe F, Castanet M et al. Administration orale hivernale d'une dose unique de 200 000 UI de vitamine D3 chez l'adolescent en région normande : évaluation de sa tolérance et du statut vitaminique D obtenu. Archives de pédiatrie 2010 ; 17 :1042-1046

³ Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R et al. Short term and long term safety of weekly high dose vitamin D3 supplementation in school children. J Clin Endocrin Metab 2008; 93:2693-701

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), il a été observé 2 686 111 prescriptions de ZYMAD dont 78% ont concerné la forme en ampoule buvable et 22% la forme en gouttes buvables.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le déficit en vitamine D et le rachitisme carenciel ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4, 5, 6, 7}.

Les spécialités ZYMAD sont constituées de vitamine D3, dérivé naturel d'origine animale de vitamine D.

La prophylaxie de la carence vitaminique chez l'enfant est recommandée chez tous les nourrissons et les jeunes enfants, dans les conditions actuelles de vie en cas d'exposition insuffisante au soleil (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et 6 janvier 1971) en raison de la faible teneur des aliments en vitamine D.

La forme goutte est recommandée chez le prématuré en prophylaxie quotidienne.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 23 janvier 2008, la place de ZYMAD dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 23 janvier 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

► Les carences en vitamine D sont très fréquentes en France, rarement elles peuvent se compliquer de rachitisme carenciel, pathologie sévère qui entraîne douleurs et déformations osseuses, ainsi que troubles de la croissance de l'enfant.

► La vitamine D3 est selon les cas un traitement curatif ou préventif des carences en vitamine D.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important

► Il existe d'autres spécialités à base de vitamine D

► Il s'agit d'un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZYMAD reste important dans les indications de l'AMM.

⁴ DREES. L'état de santé de la population en France. Suivis des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. www.drees.sante.gouv.fr

⁵ Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon A, Castetbon K. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). BEH 16-17 / 24 avril 2012

⁶ Vidailhet M, Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Vitamin D : still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Archives de Pédiatrie 2012;19:316-28.

⁷ Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIIO. Presse Med 2011 ; 40 :673-82

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 le traitement et/ou la prophylaxie des carences en vitamine D.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

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