



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 mai 2017

zinc (gluconate de)

RUBOZINC 15 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 330 685 7 8)

B/60 (CIP : 34009 370 544 5 4)

Laboratoire LABCATAL

Code ATC	D10BX (antiacnéiques à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne,- Acrodermatite entéropathique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 11/04/1988
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	<u>Pour l'acné :</u> D Médicaments dermatologiques D10 Préparations antiacnéiques D10B Préparations antiacnéiques à usage systémique D10BX Autres préparations antiacnéiques à usage systémique <u>Pour l'acrodermatite entéropathique :</u> A Voies digestives et métabolisme A12 Compléments minéraux A12C Autres compléments minéraux A12CB Zinc A12CB02 gluconate de zinc

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/06/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 09/05/2012, la Commission a considéré que le SMR de RUBOZINC restait faible dans l'acné et modéré dans l'acrodermatite entéropathique.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne,
- Acrodermatite entéropathique »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

▮ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- Les données du PSUR couvrant la période du 01/11/2007 au 11/08/2012) ont mis en évidence des cas inattendus de réactions cutanées (prurit, rash, érythème) et de manifestations gastro-intestinales (douleurs abdominales intenses et persistantes) nécessitant un suivi particulier mais pas de modification du RCP. Par ailleurs, des événements indésirables graves inattendus ont été rapportés : pancréatite aiguë, hépatite cytolytique, enfant mort-né, douleur abdominale haute, pré-éclampsie, travail prématuré.
- Les données de pharmacovigilance depuis le dernier PSUR couvrant la période du 12 :08 :2012 au 30/09/2016 ont mis en évidence 22 cas d'événements indésirables (EI), dont 12 étaient des troubles gastrointestinaux : douleurs gastriques et apparentées, vomissements isolés, gastrite, sensation de brûlure gastrique, trouble gastro-intestinal sans précision). Cinq d'entre eux étaient inattendus par leur forte intensité. Il n'a pas été observé sur cette période récente d'atteinte hépatique ni pancréatique grave. Parmi les atteintes cutanées (6 cas), 2 cas d'urticaire et de prurit grave ont été rapportés dont est d'imputabilité douteuse.
- Les données de littérature portant sur le gluconate de zinc mais non spécifiques de RUBOZINC ont mis en évidence des cas d'hypocuprémie dont certains avec un retentissement hématologique à type de leucopénie et/ou d'anémie, ou bien de réduction du fer sérique^{1,2,3}. Dans une revue de la littérature portant sur 80 études interventionnelles de suppléments en zinc à doses comparables à RUBOZINC, les principaux événements indésirables rapportés au cours de ces études étaient un goût métallique et des nausées/vomissements⁴.

▮ Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque du gluconate de zinc par l'ANSM en novembre 2015, des modifications du RCP sont en cours dans les rubriques suivantes :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : rappel de la nécessité de prendre les gélules avec une quantité suffisante d'eau.
- 4.8 Effets indésirables : ajout des éruptions cutanées, urticaire, hypocuprémie et actualisation du libellé sur les manifestations gastro-intestinales.
- 4.9 Surdosage : ajout du risque d'atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et l'hypocuprémie.

▮ Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de la Commission.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2016), RUBOZINC a fait l'objet de 127 961 prescriptions et est majoritairement prescrit dans le traitement de l'acné (78 % des prescriptions).

¹ Sheqwara J, Alkhatib Y. Sideroblastic anemia secondary to zinc toxicity. Blood 2013;122: 311

² Sochet AA, Jones A et al. A 3-Year-Old Boy with Severe Anemia and Neutropenia. Pediatric Annals 2013; 42:1

³ Prasad R, Hawthorne B et al. Zinc in denture adhesive: a rare cause of copper deficiency in a patient on home parenteral nutrition. BMJ Case Report 2015, doi :10.1136/bcr-2015-211390

⁴ Ghanizadeh A, Berk M. Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder : a systematic review of randomized controlled clinical trials. European Journal of Clinical Nutrition, 2013;67:122-124

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'acné inflammatoire et l'acrodermatite entéropathique et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 09/05/2012, la place de RUBOZINC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Dans l'acné, RUBOZINC est un traitement de deuxième intention en cas contre-indication, d'efficacité insuffisante ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux dans les formes inflammatoires mineures à modérées.

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 09/05/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne

- ▀ L'acné inflammatoire est une affection chronique très fréquente et bénigne.
- ▀ RUBOZINC entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible dans l'acné mineure à modérée.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques locales et générales.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RUBOZINC reste faible dans l'acné.

5.1.2 Acrodermatite entéropathique

▀ L'acrodermatite est une affection sévère et potentiellement létale selon le degré d'altération des protéines entérocytaires transporteuses du zinc. Selon Kumar, 2012, la persistance durable de carence en zinc est fréquemment associée à surinfections, retard de cicatrisation, retard de croissance, anorexie, anémie, photophobie, hypogonadisme, retard de puberté et altérations mentales.

- ▀ RUBOZINC est un médicament à visée curative.
- ▀ En raison d'un niveau de preuve qui reste modeste de l'efficacité de RUBOZINC dans cette indication, son rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▀ EFFIZINC est une alternative à base de zinc.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RUBOZINC dans l'acné reste modéré dans l'acrodermatite entéropathique.

⁵ Traitement de l'acné par voie locale et générale. Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Mai 2008 www.ansm.fr, Publications/Recommandations/Médicaments

⁶ Recommandations de la Société Française de Dermatologie (10 juin 2015) : « Traitement de l'acné par voie locale et générale ».

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 : 30 %**

▶ **Conditionnements :**

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