



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX
ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE (CNEDiMTS)

AVIS DE LA COMMISSION

10 janvier 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	ZOMAJET VISION X , système sans aiguille pour transjection de l'hormone croissance ZOMACTON 10 mg/ml ZOMAJET 2 VISION , système sans aiguille pour transjection de l'hormone de croissance ZOMACTON 4 mg
Modèles et références retenus :	Ceux proposés en page 2
Fabricant :	ANTARES PHARMA INC (Etats-unis)
Demandeur :	FERRING S.A.S (France)
Données disponibles :	Avis antérieurs de la Commission sur les dispositifs ZOMAJET. Aucune nouvelle donnée n'est apportée. Le protocole d'une étude de cohorte est fourni dans le dossier. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique (29 centres) de suivi de cohorte sur une durée de 1 à 3 ans. L'objectif principal est l'évaluation du taux d'observance global du traitement. La population incluse est de 87 patients.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'auto-administration de l'hormone de croissance par un stylo injecteur, - l'intérêt de santé publique compte tenu de la dégradation marquée de la qualité de vie dans ces pathologies.
Indications :	Indications actuellement prises en charge sur la LPPR : - traitement à long terme des enfants ayant un retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance (GH). - traitement à long terme d'un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par l'analyse chromosomique.
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles actuellement prises en charge sur la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V par rapport aux dispositifs d'injection de l'hormone de croissance avec aiguille
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement est subordonné à la transmission des résultats du suivi de cohorte demandé par la Commission. Il s'agit du suivi des patients utilisant le système ZOMAJET, mesurant l'observance et précisant la durée d'utilisation du dispositif.
Population cible :	Estimée à environ 6000 patients. Population rejointe inférieure à 100 patients en 2010.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Références	Référence interne	Code ACL	Code EAN
ZOMAJET 2 VISION			
Stylo (boîte x1)	2001050521	4393999	3401043939994
Tête (boîte x13)	2001050531 (A)	4394007 (A)	3401043940075 (A)
	2001050542 (B)	4394013 (B)	3401043940136 (B)
	2001050549 (C)	4394036 (C)	3401043940365 (C)
Adaptateur-flacon (boîte x13)	2001050554	4394042	3401043940426
ZOMAJET VISION X			
Stylo (boîte x1)	2001051217	4812568	3401048125682
Tête (boîte x13)	2001051287 (A)	4812574 (A)	3401048125743 (A)
	2001051288 (B)	4812580 (B)	3401048125804 (B)
	2001051289 (C)	4812597 (C)	3401048125972 (C)

L'adaptateur-flacon de ZOMAJET VISION X est inclus dans la boîte de la spécialité ZOMACTON 10 mg/ml. Les adaptateurs sont conçus pour être utilisés avec un seul flacon. La Commission n'a pas retenu de référence pour l'adaptateur-flacon de ZOMAJET VISION X.

■ Conditionnement

ZOMAJET 2 VISION

- stylo : conditionnement unitaire.
- tête d'injection sans aiguille : boîte de 13 unités.
- adaptateur-flacon : boîte de 13 unités.

ZOMAJET VISION X

- stylo : conditionnement unitaire.
- tête d'injection sans aiguille : boîte de 13 unités.

L'adaptateur-flacon est inclus dans la boîte de la spécialité ZOMACTON 10 mg/ml.

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications actuellement prises en charge sur la LPPR soit :

- traitement à long terme des enfants ayant un retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance (GH).
- traitement à long terme d'un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par l'analyse chromosomique.

Historique du remboursement

2^{ème} demande de renouvellement d'inscription.

Le système ZOMAJET 2 VISION est pris en charge depuis 2005 (par arrêté du 24 juin 2005 - journal officiel du 08 juillet 2005) et le système ZOMAJET VISION X est pris en charge depuis 2007 (par arrêté du 18 décembre 2007 - journal officiel du 28 décembre 2007).

Par avis relatif au renouvellement d'inscription (journal officiel du 26 juin 2008) et suite aux avis de la Commission du 30 janvier 2008, le renouvellement d'inscription des systèmes ZOMAJET 2

VISION et ZOMAJET VISION X est accordé, sous nom de marque, sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), pour une durée de 4 ans. La date de fin de prise en charge est le 23 mai 2012.

Par arrêté du 30 décembre 2009 (journal officiel du 12 janvier 2010) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des dispositifs d'autosurveillance et d'autotraitement, l'inscription sous nom de marque des systèmes ZOMAJET est maintenue avec une date de fin de prise en charge au 23 mai 2012.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIa, notification par British Standards Institution (0086).

■ Description

ZOMAJET VISION X et ZOMAJET 2 VISION sont des systèmes d'injection sans aiguille conçus spécifiquement pour l'administration transcutanée de l'hormone de croissance ZOMACTON.

Ils ne comportent ni cartouche pré-remplie ni réservoir.

ZOMACTON 10 mg/ml ne peut être administré qu'avec ZOMAJET VISION X ou une seringue avec aiguille. ZOMACTON 4 mg ne peut être administré qu'avec ZOMAJET 2 VISION ou une seringue avec aiguille.

Il n'existe pas de stylos avec aiguille permettant l'administration de ZOMACTON 10 mg/ml et ZOMACTON 4 mg.

Le principe de l'injection sans aiguille est fondé sur la pénétration de la solution médicamenteuse à travers la peau, dans le tissu adipeux sous-cutané, sous haute pression. Un ressort intégré à l'injecteur produit l'énergie nécessaire pour délivrer le volume désiré à travers une micro-ouverture à l'extrémité de la tête d'injection.

Les systèmes ZOMAJET VISION X et ZOMAJET 2 VISION sont composés de 3 éléments :

- le stylo,
- une tête d'injection, sans aiguille (3 types disponibles selon la taille du micro-orifice),
- un adaptateur-flacon, qui permet de relier le flacon de ZOMACTON à la tête d'injection.

■ Fonctions assurées

Administration de l'hormone de croissance ZOMACTON.

■ Acte ou prestation associée

Non applicable.

Evaluation du Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la Commission

Avis de la Commission du 28 avril 2004 sur ZOMAJET 2 VISION

La Commission avait rendu un avis favorable pour l'inscription sous nom de marque, sur la LPPR, de ZOMAJET 2 VISION. En l'absence de données comparatives, la Commission s'était prononcée pour une Amélioration du Service Rendu de niveau V par rapport aux dispositifs d'injection de l'hormone de croissance avec aiguille.

Les indications retenues pour la prise en charge sont celles définies par la Commission de la transparence pour la spécialité ZOMACTON.

Il a été demandé, pour la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables, les résultats d'un suivi de cohorte des patients utilisant le système ZOMAJET 2 VISION mesurant l'observance et précisant la durée d'utilisation du dispositif.

Avis de la commission du 4 avril 2007 sur ZOMAJET VISION X

La Commission avait rendu un avis favorable pour l'inscription sous nom de marque, sur la LPPR, de ZOMAJET VISION X. L'Amélioration du Service Rendu était de niveau V par rapport à ZOMAJET 2 VISION. Les indications retenues pour la prise en charge sont celles définies par la Commission de la transparence pour la spécialité ZOMACTON.

Avis de la Commission du 30 janvier 2008 sur ZOMAJET 2 VISION et ZOMAJET VISION X

La Commission avait rendu un avis favorable pour le renouvellement de l'inscription sous nom de marque de ZOMAJET 2 VISION et ZOMAJET VISION X avec une Amélioration du Service Rendu de niveau V par rapport aux dispositifs d'injection de l'hormone de croissance avec aiguille.

L'étude demandée par la Commission lors de l'inscription de ZOMAJET 2 VISION était en cours avec une fin de l'étude prévue pour 2010. Seul le protocole était disponible. La Commission a réitéré pour la demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR des deux dispositifs, les résultats du suivi de cohorte demandés dans son avis du 28 avril 2004.

En l'absence de stylos avec aiguille permettant l'administration de ZOMACTON 4 mg et ZOMACTON 10 mg/ml, la Commission ne pouvait pas recommander l'utilisation exclusive de ZOMAJET 2 VISION et ZOMAJET VISION X chez les patients chez qui l'utilisation d'un stylo à aiguille est impossible ou a été un échec. Néanmoins, elle souhaitait qu'un stylo avec aiguille soit développé pour l'administration de ZOMACTON.

Avis de la Commission du 6 octobre 2009 sur les dispositifs médicaux pour Autosurveillance et Autotraitement

La Commission a recommandé le maintien sous nom de marque sur la LPPR des systèmes sans aiguille ZOMAJET VISION X et ZOMAJET 2 VISION.

Les conclusions du rapport sur la révision des descriptions génériques des dispositifs médicaux pour autosurveillance et autotraitement de janvier 2007¹ précisaient que :

« Les stylos injecteurs sans aiguille ont un intérêt principalement pour les patients chez lesquels l'utilisation d'un stylo à aiguille est impossible ou a été un échec ».

La description générique pour les stylos sans aiguille a ainsi été redéfinie :

« Stylo à réservoir sans aiguille et embout perforateur stérile adapté pour son emploi. La prise en charge est assurée pour les patients chez qui l'utilisation d'un stylo à aiguille est impossible ou a été un échec ».

La CNEDiMTS a maintenu ses recommandations d'inscription sous nom de marque des stylos ZOMAJET compte tenu du fait que :

- les systèmes ZOMAJET VISION X et ZOMAJET 2 VISION, n'ayant pas de réservoir, ne correspondent pas à cette description générique des stylos sans aiguille ;
- leurs indications ne correspondent pas à celle de la description générique des stylos sans aiguille, elles sont sous-tendues à celle du médicament à administrer ;
- ces stylos sont les seuls stylos permettant l'administration de l'hormone de croissance ZOMACTON.

Néanmoins, la commission souhaitait qu'un stylo avec aiguille soit développé pour l'administration de ZOMACTON.

1.1.2 Analyse des nouvelles données

Aucune nouvelle donnée n'est apportée. Le protocole de l'étude demandée par la Commission en 2004 est fourni. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique (29 centres) de suivi de cohorte sur une durée de 1 à 3 ans. L'objectif principal est l'évaluation du taux d'observance global

¹ HAS. Rapport sur la révision des descriptions génériques des dispositifs médicaux pour autosurveillance et autotraitement. Janvier 2007. www.has-sante.fr

du traitement. Le taux d'observance est évalué en fonction du rapport de la durée d'administration réelle sur la durée totale préconisée par le médecin pendant la période d'observation. La population incluse est de 87 patients. Le rapport clinique sera disponible en juillet 2012.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement par hormone de croissance consiste en l'injection d'hormone de croissance par voie sous cutanée. Ces injections sont faites soit à l'aide d'un stylo injecteur avec ou sans aiguille, soit à l'aide d'une seringue et d'une aiguille.

Aucun stylo injecteur avec aiguille n'a été développé : ZOMAJET constitue le seul moyen d'administration de l'hormone ZOMACTON.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Le déficit en hormone de croissance peut être secondaire à une cause organique (tumeur hypothalamo-hypophysaire), à une irradiation (cranio-spinale ou corporelle totale), ou congénital. Il est majoritairement idiopathique. En l'absence de traitement substitutif par hormone de croissance (growth hormone, GH) biosynthétique, la taille adulte des enfants serait fortement réduite.

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X. Il associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne avec infertilité.²

Les pathologies traitées par hormone de croissance sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les retards de croissance liés à un déficit partiel de sécrétion de l'hormone de croissance concerneraient 1/2 000 enfants, ceux du déficit total 1/10 000 enfants³. Le syndrome de Turner concernerait 1/2 500 filles² et 67% des filles atteintes d'un syndrome de Turner seraient diagnostiquées avant la puberté⁴.

2.3 Impact

Les stylos injecteurs (avec ou sans aiguille) permettent de rendre plus acceptable un traitement contraignant (injections quotidiennes pendant plusieurs années), et favorisent l'autonomie des patients, car ils permettent l'injection par les parents, voire par l'enfant lui-même.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu des systèmes ZOMAJET VISION X et ZOMAJET 2 VISION est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

² HAS. Guide Affection de longue durée. Syndrome de Turner. Janvier 2008. www.has-sante.fr

³ HAS. Avis ZOMAJET VISION X et ZOMAJET 2 VISION. 30 janvier 2008. www.has-sante.fr

⁴ HAS. Evaluation du service rendu à la collectivité. Hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. 2011. www.has-sante.fr

Eléments conditionnant le Service Rendu

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Celles actuellement prises en charge sur la LPPR.

Amélioration du Service Rendu

La Commission maintient l'amélioration du service rendu de niveau V (ASR V) par rapport aux dispositifs d'injection de l'hormone de croissance avec aiguille.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement est subordonné aux résultats du suivi de cohorte demandé par la Commission pour le système ZOMAJET.

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

La population cible des systèmes ZOMAJET VISION X et ZOMAJET 2 VISION correspond à celle de la spécialité ZOMACTON.

Le nombre d'enfants traités pour des retards de croissance liés à un déficit en hormone de croissance serait en France de l'ordre de 4 000 par an³. Le nombre de filles atteintes d'un syndrome de Turner serait de l'ordre de 1 660 par an en France⁵.

La population cible des systèmes ZOMAJET 2 VISION et ZOMAJET VISION X est estimée à environ 6 000 patients par an.

La population rejointe a été estimée d'après les données fournies par l'Assurance Maladie⁶. Ces dernières rapportent le nombre de dispositifs remboursés pour les systèmes ZOMAJET 2 VISION et ZOMAJET VISION X par le régime général de l'Assurance Maladie, indépendamment d'une primo-délivrance ou d'un renouvellement. Les résultats figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 - Nombre de dispositifs remboursés par le régime général de l'Assurance Maladie

Année	2007	2008	2009	2010
ZOMAJET 2 VISION				
Stylo (code 1119387)	37	62	27	28
Tête d'injection (code 1160533)	350	466	300	258
Adaptateur-flacon (code 1196755)	505	503	189	77
ZOMAJET VISION X				
Stylo (code 1152189)	0	23	58	41
Tête d'injection (code 1197602)	0	26	159	228
Adaptateur-flacon (code 1150990)	-	-	-	-

⁵ HAS. Avis ZOMACTON. 7 décembre 2011. www.has-sante.fr

⁶ http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/lpp2006-2010_ameli.xls

Les résultats de cette analyse, après extrapolation à la France entière à partir de la population rejointe en 2010, portent à environ 38, le nombre de patients susceptibles d'utiliser le stylo ZOMAJET 2 VISION chaque année et à environ 56, le nombre de patients susceptibles d'utiliser le stylo ZOMAJET VISION X chaque année.

La population rejointe en 2010 pour les dispositifs ZOMAJET VISION X et ZOMAJET 2 VISION, serait inférieure à 100 patients.