



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

04 avril 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	ZOMAJET VISION X , Système sans aiguille pour transjection de l'hormone de croissance ZOMACTON 10 mg/ml
Modèles et références retenus :	Système ZOMAJET VISION X , composé de 3 éléments (stylo, tête d'injection sans aiguille et adaptateur-flacon)
Fabricant :	ANTARES PHARMA INC (USA)
Demandeur :	FERRING S.A.S (France)
Données disponibles :	Une étude réalisée chez 24 adultes sains, ayant reçu une dose unique de somatotropine par injection sous-cutanée à l'aide de seringues conventionnelles et par le système d'injection ZOMAJET VISION X, est fournie dans le dossier.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'auto-administration de l'hormone de croissance par un stylo dans les indications retenues. - l'intérêt de santé publique , compte tenu de la dégradation marquée de la qualité de vie dans ces pathologies.
Indication :	L'hormone de croissance recombinante ZOMACTON est indiquée dans le traitement à long terme : - des enfants présentant un retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance (GH). - d'un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par l'analyse chromosomique.
Eléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : - ZOMACTON est un médicament soumis à prescription restreinte dont les conditions de prise en charge relèvent de la procédure des médicaments d'exception. La prescription initiale est hospitalière, annuelle et réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques. - le stylo ZOMAJET VISION X ne peut être prescrit que par ces mêmes spécialistes. La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution

	maximale tous les 3 ans. - la tête d'injection peut être utilisée pour 7 transjections ou pendant une semaine, et doit ensuite être remplacée. La prise en charge est assurée dans la limite de 52 unités par an. - l'adaptateur-flacon muni de son capuchon de protection peut être conservé au réfrigérateur 28 jours au maximum. Pour chaque nouveau flacon de médicament, l'adaptateur doit être remplacé. Un adaptateur-flacon est inclus dans la boîte de la spécialité ZOMACTON 10 mg/ml.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport à ZOMAJET 2 VISION , système sans aiguille pour transjection de l'hormone de croissance ZOMACTON 4 mg/ml.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge de ZOMAJET 2 VISION. Date de fin de prise en charge : 23 mai 2008.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Environ 4 850 patients.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande 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

Le système ZOMAJET VISION X est composé de 3 éléments :

- le stylo sans aiguille ;
- la tête d'injection sans aiguille ;
- l'adaptateur-flacon.

La tête d'injection sans aiguille de ZOMAJET VISION X est identique à celle de ZOMAJET 2 VISION et est prise en charge sur la LPPR.

L'adaptateur-flacon est inclus dans la boîte de la spécialité ZOMACTON 10 mg/ml et ne fait pas l'objet d'une prise en charge sur la LPPR.

■ Conditionnement

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

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications de l'autorisation de mise sur le marché de ZOMACTON suivantes :

- Traitement à long terme des enfants présentant 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.

Le stylo ZOMAJET VISION X est destiné à l'administration de l'hormone ZOMACTON 10 mg/ml.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription pour ZOMAJET VISION X sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Un avis de la commission d'évaluation des produits et prestations a été rendu le 28 avril 2004 pour ZOMAJET 2 VISION, système sans aiguille pour transjection de l'hormone de croissance ZOMACTON 4 mg/ml, avec un Service Rendu suffisant et une Amélioration du Service Rendu de niveau V par rapport aux dispositifs d'injection de l'hormone de croissance avec aiguille.

Un avis de la commission de la transparence a été rendu le 6 septembre 2006 pour la spécialité ZOMACTON 10 mg/ml, avec un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIa, notification par British Standards Institution (0086), le 21 mai 2004.

■ Description

ZOMAJET VISION X est un système d'injection sans aiguille composé de 3 éléments :

- le stylo,
- une tête d'injection, sans aiguille,
- un adaptateur-flacon, qui permet de relier le flacon de ZOMACTON 10mg/ml à la tête d'injection de ZOMAJET VISION X.

Le principe de l'injection sans aiguille est basé 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.

■ Fonctions assurées

Administration de l'hormone de croissance ZOMACTON 10 mg/ml.

■ Acte ou prestation associée

Non Applicable.

Service Attendu

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

Une étude réalisée en ouvert chez 24 sujets adultes sains, selon trois périodes en cross-over, est fournie dans le dossier.

L'objectif principal est d'évaluer l'équivalence en terme d'Aire sous la courbe et de concentration maximum de l'administration en sous-cutanée :

- d'une dose unique de ZOMACTON 10 mg, administrée à l'aide d'un stylo Zomajet Vision X (traitement C) ou à l'aide d'une seringue conventionnelle (traitement B)
- versus une même dose unique de ZOMACTON 4 mg à l'aide d'une seringue conventionnelle (traitement A).

Les résultats de cette étude indiquent notamment qu'il n'y a pas de différence en terme de tolérance locale entre les différentes injections.

- 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.

Il n'existe pas d'alternative à l'utilisation de l'hormone de croissance dans les indications suivantes :

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

2. Intérêt de santé publique attendu

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 dans la pratique actuelle. 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 caractérisé par une anomalie du nombre et/ou de la structure du chromosome X. En l'absence de traitement, ces enfants n'ont pas de pic de croissance pubertaire.

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

Selon l'INSEE¹, au 1^{er} janvier 2006, le nombre de naissances est de 796 800, et le nombre de personnes nées de sexe féminin est de 388 840, en France métropolitaine.

L'incidence des retards de croissance liés à un déficit partiel de sécrétion de l'hormone de croissance est estimée à 1/2 000 naissances, celle du déficit total à 1/10 000 naissances. L'incidence du syndrome de Turner est de l'ordre de 1 pour 2 000 à 2 500 naissances féminines.

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.

Il existe d'autres stylos injecteurs pour l'administration d'hormone de croissance inscrits sur la LPP.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu du système ZOMAJET VISION X 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.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

- ZOMACTON est un médicament soumis à prescription restreinte dont les conditions de prise en charge relèvent de la procédure des médicaments d'exception. La prescription initiale est hospitalière, annuelle et réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Tous les ans, l'intérêt du traitement doit être réévalué à l'hôpital par ces mêmes spécialistes.

Le renouvellement de la prescription initiale à la même posologie est possible, dans les périodes intermédiaires, par tout médecin.

- le stylo ZOMAJET X VISION ne peut être prescrit que par ces mêmes spécialistes. La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution maximale tous les 3 ans.

¹ www.insee.fr

- la tête d'injection peut être utilisée pour 7 transjections ou pendant une semaine, et doit ensuite être remplacée.

La prise en charge est assurée dans la limite de 52 unités par an.

- l'adaptateur-flacon muni de son capuchon de protection peut être conservé au réfrigérateur 28 jours au maximum. Pour chaque nouveau flacon de médicament, l'adaptateur doit être remplacé.

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

Amélioration du Service Attendu

La commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de ZOMAJET VISION X par rapport à ZOMAJET 2 VISION, système sans aiguille pour transjection de l'hormone de croissance ZOMACTON 4 mg/ml.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée :

Jusqu'à la fin de prise en charge de ZOMAJET 2 VISION.

Date de fin de prise en charge : 23 mai 2008.

Population cible

Le nombre d'enfants traités en France pour des retards de croissance liés à un déficit en hormone de croissance est d'environ 4 000, avec un nombre de nouveaux cas par an de 398 (déficit partiel) et 80 (déficit total).

Environ 850 fillettes sont traitées en France pour un retard de croissance lié à un syndrome de Turner, avec un nombre de nouveaux cas par an de 156 à 194.

Au total, la population cible du système ZOMAJET VISION X est estimée à environ 4 850 patients, avec un nombre de nouveaux cas par an d'environ 650.