

Avis de la Commission

28 avril 2004

Dispositif : **ZOMAJET 2 VISION**, système sans aiguille pour transjection de l'hormone de croissance ZOMACTON.

Ce système est composé de 3 éléments :

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

Conditionnement :

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

Fabricant : **ANTARES PHARMA INC. (Etats-Unis)**

Demandeur : **FERRING SAS (France)**

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
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

Classe IIa, notification par Body British Standards Institute (0086).

Description

ZOMAJET 2 VISION est un système d'injection sans aiguille conçu pour l'administration transcutanée de l'hormone de croissance ZOMACTON.

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.

Le système ZOMAJET 2 VISION est composé de 3 éléments :

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

Le remboursement est demandé pour les 3 éléments.

Fonctions assurées

Préparation et injection de l'hormone de croissance ZOMACTON.

Applications

Le dispositif d'injection sans aiguille ZOMAJET 2 VISION est spécifique de l'hormone ZOMACTON et la demande d'inscription concerne les mêmes indications.

ZOMACTON a obtenu l'AMM 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.

Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- 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 est réutilisable

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

- l'adaptateur-flacon muni de son capuchon de protection peut être conservé au réfrigérateur 14 jours au maximum (durée de conservation de la solution reconstituée à 3,3 mg/ml de ZOMACTON). Pour chaque nouveau flacon de médicament, l'adaptateur doit être remplacé.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

Chez l'enfant, l'hormone de croissance (growth hormone, GH) biosynthétique permet de corriger le retard de croissance lié à un déficit somatotrope. Elle peut être aussi utile pour traiter les enfants présentant un retard de croissance sans déficit somatotrope lié à un syndrome de Turner, afin d'augmenter leur vitesse de croissance.

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 Rapport performances/risques

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité ZOMACTON 4 mg a retenu l'administration avec le système ZOMAJET 2 VISION.

Deux études de tolérance sont fournies dans le dossier. Elles concernent des enfants ayant un déficit de sécrétion en hormone de croissance. Le dispositif utilisé est le stylo de première génération.

Une enquête multicentrique de satisfaction non publiée

Durée de suivi : 3 mois – évaluation unique lors de la 3^{ème} visite.

n = 30 patients (inclus entre juin 1997 et avril 1999)

Population testée : 16 garçons, 14 filles avec un déficit somatotrope

âge = 11,5 ans ± 3 (de 4 à 16 ans)

Dispositif testé : stylo MEDI-JECTOR (1^{ère} génération)

Paramètres : questionnaire rempli par l'enfant, ses parents (leur niveau de formation est connu), l'équipe soignante

Résultats : **évalués sur les 4 dernières semaines** de traitement

Les résultats montrent la faisabilité du traitement avec le stylo de première génération.

Ils sont favorables en termes de tolérance locale et de manipulation.

Etude de Verrips¹

Méthode : étude prospective randomisée, en cross-over, (2 périodes de 4 semaines)

Objectif : tester l'hypothèse que l'administration journalière de GH avec le stylo sans aiguille à moins d'effets indésirables psychologiques que le stylo avec aiguille

n = 18

Population testée : enfants 10 ans ayant un déficit en GH et participant à une étude de bioéquivalence

6 garçons, 12 filles. Moyenne d'âge 16 ans 1 mois

Dispositifs testés : - stylo sans aiguille MEDI-JECTOR (1^{ère} génération)
- stylo avec aiguille DISETRONIC

Paramètres mesurés : observance, avis sur la facilité de préparation, réponse émotionnelle à l'administration, effet secondaires locaux, préférence.

Un questionnaire a été mis au point pour cette étude.

Durée de suivi : 2 fois 4 semaines

¹ Verrips GH. et al. Acta Paediatr 1998 ; 87 : 154 - 158

Résultats :

La différence est en faveur du stylo sans aiguille concernant le score de douleur (fréquence et intensité), l'agressivité, mais pas la peur, la gêne ou le caractère déplaisant.

La fréquence des ecchymoses est significativement plus élevée avec le stylo sans aiguille, mais ne semblait pas déranger les enfants.

La plupart des enfants ont décidé de garder le stylo sans aiguille au terme de l'essai.

Il n'est pas indiqué si les patients inclus étaient phobiques aux aiguilles, ce qui constituerait un biais en faveur du stylo sans aiguille. De plus, le stylo avec aiguille utilisé comme comparateur n'est pas validé pour l'administration de GH. Enfin, la durée de suivi n'est que de 1 mois

Au total, le rapport performances / risques du système ZOMAJET 2 VISION est favorable.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

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.***

4 Intérêt pour la santé publique

Les experts et les associations de patients insistent sur l'importance pour les enfants et leurs familles d'avoir à leur disposition les différentes modes d'administration de l'hormone de croissance. Les stylos (avec ou sans aiguille) peuvent 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 d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu du système 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.

III – Éléments conditionnant le service rendu

Indications

Les indications retenues pour la prise en charge sont celles retenues par la Commission de la transparence pour la spécialité ZOMACTON, à savoir :

- 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.

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.

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 2 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.

- 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 à 53 unités par an (soit 4 à 5 boîtes de 13).

- l'adaptateur-flacon muni de son capuchon de protection peut être conservé au réfrigérateur 14 jours au maximum (durée de conservation de la solution reconstituée à 3,3 mg/ml de ZOMACTON). Pour chaque nouveau flacon de médicament, l'adaptateur doit être remplacé.

Le nombre d'unités prises en charge est fonction de la posologie et du poids ou de la surface corporelle du patient. Ce nombre est de l'ordre d'une centaine par an.

Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

Il n'y a pas de données comparatives concernant le système ZOMAJET 2 VISION.

La Commission souligne l'intérêt de mettre à disposition plusieurs modes d'administration de l'hormone de croissance.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du système ZOMAJET 2 VISION par rapport aux dispositifs d'injection de l'hormone de croissance avec aiguille.

V – Conditions du renouvellement

Un suivi de cohorte des patients utilisant le système ZOMAJET 2 VISION mesurant l'observance et précisant la durée d'utilisation du dispositif devra être présenté lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

VI – Population cible

Retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance :

L'incidence du déficit partiel est estimée à 1/2 000 naissances, celle du déficit total à 1/10 000 naissances ; soit 394 et 79 nouveaux cas annuels (base insee au 1^{er} janvier 2004 du nombre de personnes vivantes nées en France en 2003 = 788 614).

A l'heure actuelle, environ 4 000 enfants sont traités en France pour des retards de croissance liés à un déficit en hormone de croissance.

Syndrome de Turner :

L'incidence du syndrome de Turner est de l'ordre de 1 pour 2 000 à 2 500 naissances féminines, soit 154 à 193 nouveaux cas annuels ((base insee au 1^{er} janvier 2004 du nombre de personnes de sexe féminin vivantes nées en France en 2003 = 385 650).

Actuellement environ 850 fillettes sont traitées en France pour un retard de croissance lié à un syndrome de Turner.

Au total, la population cible du système ZOMAJET 2 VISION est estimée à :

- environ 4 850 patients au total***
- 650 nouveaux cas par an.***

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	ZOMAJET 2 VISION , système sans aiguille pour transjection de l'hormone de croissance ZOMACTON. Ce système est composé de 3 éléments : - le stylo - la tête d'injection sans aiguille - l'adaptateur-flacon
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	- 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.
Conditions 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 2 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. - 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 à 53 unités par an (soit 4 à 5 boîtes de 13). - l'adaptateur-flacon muni de son capuchon de protection peut être conservé au réfrigérateur 14 jours au maximum (durée de conservation de la solution reconstituée à 3,3 mg/ml de ZOMACTON). Pour chaque nouveau flacon de médicament, l'adaptateur doit être remplacé. - Le nombre d'unités prises en charge est fonction de la posologie et du poids ou de la surface corporelle du patient. Ce nombre est de l'ordre d'une centaine par an.
Spécifications techniques :	
ASR :	Absence d'amélioration du service rendu (ASR V) de ZOMAJET 2 VISION par rapport aux dispositifs d'injection d'hormone de croissance avec aiguille.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	Un suivi de cohorte des patients utilisant le système ZOMAJET 2 VISION mesurant l'observance et précisant la durée d'utilisation du dispositif devra être présenté lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	- Environ 4 850 patients au total - 650 nouveaux cas / an