

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

Hexatrione 2 %, suspension injectable

INTRODUCTION

Une extension d'indication a été octroyée aux laboratoires SANKYO PHARMA le 31/03/06 pour la spécialité Hexatrione® 2%, suspension injectable. Cette extension d'indication concerne l'utilisation d'Hexatrione® en injection intra-articulaire dans l'arthrite juvénile idiopathique chez le nourrisson âgé d'au moins un an, chez l'enfant et l'adolescent.

Le principe actif de cette spécialité est l'hexacétonide de triamcinolone, glucocorticoïde de synthèse, principalement utilisé pour son effet anti-inflammatoire.

L'injection intra articulaire d'hexacétonide de triamcinolone se caractérise par une durée d'action prolongée. Après injection intra-articulaire, la résorption de l'hexacétonide de triamcinolone est lente, complète après seulement 2 à 3 semaines. A forte dose, il diminue la réponse immunitaire. Son effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

L'AMM d'Hexatrione® a été octroyée en 1975 aux laboratoires WYETH-LEDERLE. Entre décembre 2002 et janvier 2005, le produit n'a pas été disponible sur le marché français en raison d'une demande d'agrément d'un nouveau fournisseur de matière première et de l'introduction d'un nouveau fabricant en France.

Depuis janvier 2005, Hexatrione® a été remis à disposition sur le marché. Le titulaire et exploitant actuel de l'AMM est le laboratoire SANKYO PHARMA France.

Définition et épidémiologie de l'AJI ¹

L'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) est une affection polymorphe qui regroupe l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et évoluant depuis au moins 6 semaines.

Différentes définitions ont été successivement proposées. La dernière version a été publiée en 2004 (critères d'Edmonton ²). Pour poser le diagnostic d'AJI, il est impératif d'observer une arthrite depuis au moins 6 semaines chez un enfant âgé de moins de 16 ans.

Le terme d'AJI représente un groupe complexe de 6 affections différentes, définies comme suit :

- oligo-arthrite (environ 50% des cas),
- arthrites avec enthésites (inflammation des zones d'insertion tendineuse), correspondant aux spondylarthropathies (15%),
- arthrite systémique (environ 10 à 15% des cas),
- polyarthrites, avec présence de facteurs rhumatoïdes (5 à 10% des cas),
- polyarthrites, sans facteurs rhumatoïdes (environ 10 % des cas),
- rhumatisme psoriasique (5% des cas).

L'étiopathogénie de l'affection reste inconnue, mais la perturbation des mécanismes immunorégulateurs, une hyperproduction des cytokines (interleukines, TNF- α ...) et une prédisposition génétique sont retenues.

La prévalence de l'AJI est faible comparée à celle de la polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte, mais il s'agit de la plus fréquente affection systémique auto-immune de l'enfant et de l'adolescent. L'étude épidémiologique la plus récente, effectuée rétrospectivement dans deux régions de France entre novembre 1981 et 1982 ³ sur près de 3 000 enfants, a permis

d'évaluer la prévalence de l'AJI (nombre de cas examinés) entre 1 et 7,7 pour 10 000 et l'incidence (nouveaux cas annuels) entre 0,13 et 0,19 pour 10 000. On estime aujourd'hui entre 3 000 et 5 000 enfants âgés de moins de 16 ans touchés par la maladie en France. La prévalence européenne de la maladie serait comprise entre 0,7 et 4,01 pour 10 000 enfants.⁴

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Dans la mesure où la forme pharmaceutique reste inchangée, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial d'Hexatrione® injectable.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Compte tenu de la pratique médicale clinique largement établie et recommandée dans la littérature, il n'a pas été jugé nécessaire d'apporter des données complémentaires au dossier toxicologique initial d'Hexatrione® injectable.

3. DONNEES CLINIQUES

3.1 EFFICACITE

Hexatrione® est l'un des corticoïdes locaux les plus utilisés chez l'enfant. Son efficacité dans l'AJI est reconnue par la communauté scientifique internationale.^{5,6,7}

Bien qu'il y ait eu peu d'essais cliniques chez l'enfant dans cette pathologie et que beaucoup de données aient été extrapolées à partir de l'expérience dans la PR de l'adulte, on dispose de 3 études contrôlées évaluant l'efficacité et la sécurité de l'hexacétonide de triamcinolone dans le traitement de l'AJI et de 4 études prospectives, ouvertes et non comparatives.

Etudes comparatives

- **Etude de Balogh (1998)⁸**

Cette étude avait pour objectif de comparer les effets d'un traitement par Hexatrione® par rapport à la bétaméthasone, chez des enfants souffrant d'AJI avec forme oligo-articulaire (localisation genou), définie selon les critères de l'EULAR⁹. La méthodologie était en double-insu.

23 enfants âgés en moyenne de 10,3 [5-16] ans, ont été inclus (8 garçons et 15 filles). Ils ont été répartis en 2 groupes : 12 dans le groupe Hexatrione® et 11 dans le groupe contrôle.

L'état articulaire (circonférence du genou, degré de flexion) des 23 articulations correspondantes était évalué avant l'injection puis 1, 3, 7 et 42 jours après celle-ci par le praticien.

Les enfants remplissaient également à J1, J7 et J42 une échelle globale d'amélioration à 4 items : « résultat excellent », « bon », « modéré », « médiocre ». Il n'y avait pas de définition d'un critère principal.

Hexatrione® et la bétaméthasone étaient administrées à une dose fixe non précisée. Les articulations n'ont été traitées qu'une seule fois.

Hexatrione® a démontré 6 semaines après l'injection, une efficacité supérieure à la bétaméthasone. Une diminution de la circonférence du genou a été observée dans les 2 groupes. Cette diminution a été temporaire dans le groupe contrôle avec un retour à la valeur de départ à J42, alors qu'elle s'est maintenue dans le groupe Hexatrione®. Cette différence entre les groupes était statistiquement significative à J7 et J42. Une amélioration constante du degré de flexion du genou a également été observée dans le groupe Hexatrione® en comparaison au groupe traité par bétaméthasone. La différence entre les 2 groupes était statistiquement significative à J7 et à J42.

Une différence statistiquement significative en faveur d'Hexatrione® a été retrouvée pour le score global d'appréciation par le patient de l'efficacité à J7 et J42.

- Première étude de Zulian ¹⁰

Cette étude avait pour objectif de comparer les effets d'un traitement par hexacétonide de triamcinolone (HT) par rapport à l'acétonide de triamcinolone (AT), chez des enfants souffrant d'AJI avec forme oligo-articulaire (localisation genoux et chevilles), définie selon les critères ILAR de la maladie (Conférence de Durban) ¹¹.

La méthodologie était dite en ouvert mais le clinicien évaluait en aveugle. Les enfants avaient déjà été traités par corticoïdes injectables antérieurement, en raison d'une réponse insuffisante aux AINS.

85 enfants ont été inclus (19 garçons et 66 filles), âgés en moyenne de 5 ans. Ils ont été randomisés en deux groupes, 42 traités par HT et 43 par AT.

L'état articulaire était évalué avant l'injection puis 1, 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après ou à tout moment en cas de rechute clinique, sur les 4 critères suivants : tuméfaction, limitation fonctionnelle, douleur à la mobilisation passive et chaleur. Chaque item était coté de 0 (normal) à 3 (sévère). Un score global était alors apprécié par articulation.

Une réponse satisfaisante était définie par l'absence de signe de synovite ou par une diminution du score articulaire d'au moins 60%. En cas de rechute, le patient interrompait l'essai.

Le critère principal était défini par le score articulaire évalué 6, 12 et 24 mois après l'administration. Le délai de survenue et le pourcentage de rechutes étaient également évalués.

L'HT était administré dans chaque articulation à la dose de 1 mg/kg de poids corporel ; la dose maximale était de 40 mg. Le schéma d'administration de l'AT était le même que celui de l'HT. La majorité des articulations n'ont été traitées qu'une seule fois.

Hexatrione® a montré à 6, 12 et 24 mois un taux de réponse significativement plus élevé comparativement à l'AT : 81,4% vs 53,3% à 6 mois ($p = 0,001$) ; 67,1% vs 43,3% à 12 mois ($p = 0,006$) ; 60% vs 33,3% à 24 mois ($p = 0,002$). A 6 mois, le risque relatif de rechutes sous AT en comparaison à celui observé sous HT a été de 2,5 [1,4-4,4] à 6 mois, de 1,7 [1,2-2,6] à 12 mois et de 1,7 [1,2-2,3] à 24 mois.

- Deuxième étude de Zulian ¹²

L'étude avait pour objectif de comparer les effets d'un traitement par hexacétonide de triamcinolone (HT) par rapport à l'acétonide de triamcinolone (AT), chez des enfants souffrant d'AJI avec forme oligo ou poly-articulaire (genoux, chevilles, poignets), définie selon les critères ILAR de la maladie (conférence de Durban). La méthodologie était en double-insu.

37 enfants ont été inclus (7 garçons et 30 filles), âgés en moyenne de 4,9 ans (1,1 à 14,8 ans). Vingt-deux enfants (59,5%) présentaient une forme oligo-articulaire « pure », 10 (27%) une forme étendue secondairement à au moins 5 articulations et 5 (13,5%) une forme d'emblée polyarticulaire.

Les critères d'évaluation étaient identiques à ceux de la première étude de Zulian.

L'HT était administré dans chaque articulation à la dose de 1 mg/kg de poids corporel ; la dose maximale était de 40 mg. Le schéma d'administration de l'AT était le double de celui de l'HT : 2 mg/kg de poids corporel ; la dose maximale était de 80 mg, réservée à l'articulation du genou. La dose était réduite de moitié pour les injections dans la cheville et le poignet. Toutes les articulations n'ont été traitées qu'une seule fois.

Hexatrione® a montré à 6, 12 et 24 mois un taux de réponse significativement plus élevé comparativement à l'AT : 89,7% vs 61,5% à 6 mois ($p = 0,008$) ; 84,6% vs 48,7% à 12 mois ($p = 0,001$) ; 76,9% vs 38,5% à 24 mois ($p = 0,001$). La probabilité d'obtenir une rémission a

été significativement plus importante sous HT que sous AT, respectivement 80% vs 47,5% à 6 mois et 63,6% vs 32,4% à 24 mois (p=0,003).

Après une période variant de 2 à 24 mois, le taux de rechute a été respectivement de 15,4% sous HT vs 53,8% sous AT.

Conclusion :

Dans les 3 études cliniques comparatives versus un autre glucocorticoïde injectable (bétaméthasone dans une étude, et acétonide de triamcinolone dans 2 études), portant sur un effectif global de 145 enfants suivis entre 6 semaines et 24 mois et 239 articulations traitées, Hexatrione® a démontré une supériorité statistiquement et cliniquement significative par rapport aux corticoïdes de comparaison, tant sur le taux de réponse au long cours que sur le taux de rechutes. Entre 60% et 70% des articulations traitées sont restés en rémission au moins 6 mois.

3.2 SECURITE

Etudes prospectives ouvertes non comparatives ^{13, 14, 15, 16.}

4 études cliniques, effectuées respectivement au Canada, au Royaume-Uni, en Israël et en Allemagne, ont été menées selon une méthodologie comparable. Elles regroupent 219 nourrissons, enfants et adolescents âgés de 18 ans au maximum traités par hexacétonide de triamcinolone (HT) et 503 articulations. Les enfants ont été suivis pendant au moins 6 mois et jusqu'à 30 mois.

Dans ces essais prospectifs non comparatifs, la dose d'HT était de 20 à 40 mg selon le poids de l'enfant (20 mg pour les enfants de moins de 20 kg et de 40 mg pour les enfants d'un poids \geq 20 kg) dans les études d'Earley¹⁵ et Allen¹⁴.

La dose était adaptée au poids corporel (1 mg/kg) dans l'étude de Neidel¹³ et de 10 à 40 mg selon la taille de l'articulation dans l'étude de Padeh¹⁶. Sur les 503 articulations traitées, l'injection a été répétée au moins une fois dans 78 cas au total, le plus souvent 2 fois et jusqu'à 6 fois au maximum. L'intervalle de temps minimal entre deux injections, quand il était précisé, était de 6 mois.

L'efficacité à long terme de l'hexacétonide de triamcinolone (plus de 50% de réponse favorable encore à 2 ans) a été suggérée dans ces études ouvertes non comparatives.

Les données de sécurité d'HEXATRIONE® portent sur un effectif très conséquent, au regard de la rareté de l'affection : 2689 articulations traitées par HT, avec un suivi pendant des durées variant de 6 semaines à 2 ans et demie, à travers les publications d'études cliniques ou de séries, complétées par les données de pharmacovigilance.

Les effets les plus fréquemment observés, similaires à ceux rapportés chez l'adulte, sont l'atrophie localisée notamment sous-cutanée et les calcifications locales (effets connus des corticoïdes injectables).

Les seuls effets graves rapportés ont été 3 cas de nécrose de la tête fémorale, alors que les patients recevaient concomitamment un traitement corticoïde par voie générale. Dans ces 3 cas, l'imputabilité à Hexatrione® n'a pas été retenue. Par ailleurs, il n'a pas été observé dans les essais effectués avec l'hexacétonide de triamcinolone de rupture tendineuse (par injection dans la gaine synoviale d'un tendon, qui représente une contre-indication), d'arthrite infectieuse ou de réactions allergiques générales.

Conclusion :

L'injection locale de corticoïde entraîne un passage systémique. Celui-ci est extrêmement variable d'un patient à l'autre et d'un produit à l'autre. Le risque d'absorption est notamment augmenté en cas d'injections multiples ou d'injections répétées à court terme.

Les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques permettent de considérer que la résorption systémique d'HT après injection intra-articulaire est très limitée¹⁷.

Les effets les plus fréquemment observés sont l'atrophie localisée notamment sous-cutanée et les calcifications locales (effets connus des corticoïdes injectables).

L'observation d'un repos articulaire post-injection permet d'améliorer les conditions de sécurité ainsi que celles d'efficacité¹⁸.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

L'Hexatrione® est un médicament indispensable à la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique, en particulier pour le traitement local des formes oligo-articulaires, qui représentent la forme clinique la plus fréquente de la maladie, mais aussi pour les formes polyarticulaires, en complément aux autres traitements, notamment le traitement de fond.

L'efficacité du produit démontrée par l'usage médical établi depuis plus de 10 ans ainsi que le profil de sécurité acceptable permettent de considérer que la spécialité HEXATRIONE® présente un rapport Bénéfice/Risque positif dans la prise en charge locale de l'arthrite juvénile idiopathique.

CONCLUSION

Une extension d'indication à l'arthrite juvénile idiopathique a été octroyée pour la spécialité Hexatrione® 2%, solution injectable en intra-articulaire.

Chez le nourrisson de plus de 1 an, l'enfant et l'adolescent, la dose sera adaptée en fonction de la taille de l'articulation afin d'éviter tout reflux susceptible d'entraîner des calcifications péri-articulaires et une atrophie cutanée. La dose usuelle recommandée est de 5 mg (0,25 ml) à 40 mg (2 ml) par injection. L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes après un délai minimal de 3 à 6 mois par rapport à la précédente administration. Les injections d'Hexatrione® par voie intra-discale ou dans les tissus mous (gainées synoviales des tendons, enthèses) sont contre-indiquées.

Références bibliographiques principales fournies à l'appui de la demande

¹Job-Deslandre C. Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Encyclopédie Orphanet. Septembre 2003 : 1-7

²Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004 ; 31 : 390-2

³Prieur AM, LeGall E, Karman F et al. Epidemiologic survey of juvenile chronic arthritis in France. Comparison of data obtained from two different regions. Clin Exp Rheum 1987 ; 5 : 217-23

⁴Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. CPMP/EWP/422/04, draft June 2005 - accessible sur le site : <http://www.emea.eu.int>

⁵ Hull RG; British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. Rheumatology (Oxford) 2001 ; 40 (11) : 1309-12

⁶ Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005 ; 294 : 1671-84

⁷Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. CPMP/EWP/422/04, draft June 2005 - accessible sur le site : <http://www.emea.eu.int>

⁸Balogh Z., Ruzsonyi E. Triamcinolone hexacetonide versus betamethasone. A double-blind comparative study of long-term effects of intra-articular steroids in patients with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998 ; 67: 80-2

⁹Wood PH: special meeting on nomenclature and classification of arthritis in children. In Munthe E (Ed.): *The care of rheumatic children*, Basel: EULAR Publishers, 1978: 47-50

¹⁰Zulian F., Martini G., Gobber D. et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol* 2003 ; 42 : 1254-9

¹¹Petty RE, Southwood TR., Baum J et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. Durban 1997. *J Rheumatol* 1998; 25:1991-4

¹²Zulian F., Martini G., Gobber D. et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatol* 2004 ; 43 : 1288-91

¹³Neidel J., Boehnke M., Küster RM. The efficacy and safety of intraarticular corticosteroid therapy for coxitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1620-8

¹⁴ Allen RC., Gross KR., Laxer RM. et al. Intraarticular triamcinolone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1986 ; 29: 997-1001

¹⁵Earley A., Cuttica RJ., McCullough C., Ansell BM. Triamcinolone into the knee joint in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988 ; 6 : 153-5

¹⁶Padeh S., Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41: 1210-4

¹⁷Kahn MF. Les injections intra-articulaires de corticoïdes. *Rev Prat* 1990 ; 40 : 531-35

¹⁸ See Y. Intra-synovial corticosteroid injection sin juvenile chronic arthritis - A review. *Ann Acad Med Singapore* 1998 ; 27 : 105-111