



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 novembre 2006

HEXATRIONE 2% suspension injectable (intra-articulaire)
B/1 ampoule 2 ml – Code CIP : 318 413-0

Laboratoire SANKYO PHARMA FRANCE

Hexacétonide de triamcinolone

Liste I

Date de l'AMM : 30 décembre 1997

Date du dernier rectificatif d'AMM : 31 mars 2006 (extension d'indication chez l'enfant :
arthrite juvénile idiopathique)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension
d'indication « arthrite juvénile idiopathique ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hexacétonide de triamcinolone

1.2. Originalité

Premier corticoïde local ayant l'AMM dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique.

1.3. Indications

Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.

Ce produit est indiqué dans les affections rhumatologiques en injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires (**formes adultes, arthrite juvénile idiopathique chez le nourrisson âgé d'au moins 1 an, chez l'enfant et l'adolescent**), arthrose en poussée.

1.4. Posologie

VOIE INTRA-ARTICULAIRE **STRICTE**

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone = 4 mg de triamcinolone.

Adulte : de 0,5 à 2 ml de suspension selon la taille de l'articulation, soit 10 à 40 mg d'hexacétonide de triamcinolone **sans dépasser 2 ampoules de 40 mg**. Il faut éviter que l'injection soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie cutanée. L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

Nourrissons (> 1 an), enfants et adolescents : l'administration est réservée aux praticiens ayant l'expérience du traitement de la pathologie.

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. Ne pas dépasser la dose de 40 mg 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.

Agiter l'ampoule avant l'emploi.

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

- H : Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
- 02 : Corticoïdes à usage systémique
- A : Corticoïdes à usage systémique non associés
- B : Glucocorticoïdes
- 08 : Triamcinolone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Aucun autre corticoïde injectable n'a l'AMM spécifiquement dans l'arthrite juvénile idiopathique chez le nourrisson âgé d'au moins 1 an.

Toutefois, il existe d'autres corticoïdes locaux injectables indiqués dans les arthrites inflammatoires (bétaméthasone, prednisolone, méthylprednisolone, triamcinolone acétonide, cortivazol) sans précision sur l'utilisation chez l'enfant en dehors du KENACORT Retard qui est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans en raison de la présence d'alcool benzylique. Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale. A noter que l'Hexatrione contient également de l'alcool benzylique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres traitements symptomatiques : les AINS et les corticoïdes par voie générale.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier fourni par la firme pour la spécialité HEXATRIONE dans l'extension d'indication « arthrite juvénile idiopathique (AJI) » repose sur des données bibliographiques et comporte trois études comparatives et quatre non-comparatives. Compte tenu de la rareté des données cliniques disponibles dans cette affection pédiatrique, l'ensemble des études présentées seront décrites malgré leurs limites méthodologiques :

- Trois études contrôlées versus d'autres glucocorticoïdes injectables qui n'ont pas l'AMM spécifiquement chez l'enfant: la bétaméthasone ou l'acétonide de triamcinolone.

Balogh (1988)¹

Etude randomisée, double aveugle ayant comparé chez 23 enfants ayant une forme oligo-articulaire d'AJI et âgés en moyenne de 10,3 ans (5-16), une injection intra-articulaire au genou d'hexacétonide de triamcinolone (n=11) ou de bétaméthasone (n=12) à une dose fixe non précisée.

Les critères d'évaluation de l'efficacité ont été :

- l'état articulaire évalué par la mesure de la circonférence du genou et du degré de flexion à J1, J3, J7 et J42 après l'injection.
- l'appréciation globale de la réponse au traitement par le patient à l'aide d'une échelle à 4 points (excellente = 1, satisfaisante = 2, modérée = 3, faible = 4) à J 1, J7 et J42.

Aucun critère principal d'évaluation n'a été défini.

Résultats

Critères		Bétaméthasone	Hexacétonide de triamcinolone
		(n=12)	(n=11)
Circonférence du genou (cm)	A l'inclusion	30,8±5,6	32,5±4,9
	J 7	30,5±5,0	30,6±4,6
	J42	31,8±4,6	30,8±4,2
Flexion du genou (degré)	A l'inclusion	130±12	131±6
	J 7	134±11	142±8
	J42	130±16	144±9

Conclusion :

Cette étude ne permet pas de caractériser la quantité d'effet de l'hexacétonide de triamcinolone compte tenu de ses limites méthodologiques, notamment :

- l'absence de définition d'un critère principal de jugement,
- la multiplicité des critères d'évaluation,
- la taille limitée de l'effectif.

¹ Balogh Z. et al. 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 (suppl.) : 80-2

Zulian (2003)²

Etude ouverte ayant comparé chez 85 patients âgés de 5 ans en moyenne, ayant une forme oligo-articulaire d'AJI, l'hexacétonide de triamcinolone à l'acétonide de triamcinolone (Kenacort retard®).

Au total, 130 articulations ont été traitées par une injection soit d'hexacétonide de triamcinolone (70 injections) soit d'acétonide de triamcinolone (60 injections) à la posologie de 1 mg/kg (posologie maximale : 40 mg) selon la disponibilité des traitements.

Le critère principal d'évaluation a été le score articulaire évalué 6, 12 et 24 mois après l'injection.

Ont également été évalués :

- la proportion de patients avec une réponse satisfaisante, définie par l'absence de signe de synovite ou par une diminution du score articulaire d'au moins 60%,
- le taux de rechute.

Résultats

- on ne dispose pas de données sur l'évolution du score articulaire (critère principal).
- l'hexacétonide de triamcinolone a été supérieur à l'acétonide de triamcinolone sur le taux de réponse satisfaisante à 6,12 et 24 mois.

Taux de réponse satisfaisante à	Hexacétonide de triamcinolone	Acétonide de triamcinolone	différence
6 mois	81,4%	53,3%	p = 0,001
12 mois	67,1%	43,3%	p = 0,006
24 mois	60%	33,3%	p = 0,002

- le risque de rechute a été plus important dans le groupe traité par acétonide de triamcinolone que dans le groupe traité par l'hexacétonide de triamcinolone (RR : 2,5 [1,4-4,4] à 6 mois, 1,7 [1,2-2,6] à 12 mois et de 1,7 [1,2-2,3] à 24 mois).

Zulian (2004)³

Etude randomisée, double aveugle, ayant comparé chez 37 enfants âgés de 4,9 ans en moyenne (1,1 –14,8), dont 32 avaient une forme oligo-articulaire et 5 une forme polyarticulaire d'AJI, l'hexacétonide de triamcinolone à l'acétonide de triamcinolone.

Au total, 86 articulations ont été traitées soit par l'hexacétonide de triamcinolone (43 injections) à la posologie de 1 mg/ kg (posologie maximale : 40 mg) soit par l'acétonide de triamcinolone (43 injections) à la posologie de 2 mg/kg (posologie maximale : 80 mg).

Le critère principal d'évaluation a été le score articulaire évalué 6, 12 et 24 mois après l'injection.

Ont également été évalués :

- la proportion de patients avec une réponse satisfaisante, définie par l'absence de signe de synovite ou par une diminution du score articulaire d'au moins 60%,

² Zulian F et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetone in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol 2003 ; 42 : 1254-9

³ Zulian F et al. Triamcinolone acetone and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. Rheumatol 2004 ; 43 : 1288-91

- le taux de rechute.

Résultats :

- L'évolution du score articulaire (critère principal) n'est pas précisée.
- Le taux de réponse satisfaisante a été supérieur avec l'hexacétonide de triamcinolone à 6 , 12 et 24 mois.

Taux de réponse satisfaisante à	hexacétonide de triamcinolone	acétonide de triamcinolone	différence
6 mois	89,7%	61,5%	p = 0,008
12 mois	84,6%	48,7%	p = 0,001
24 mois	76,9%	38,5%	p = 0,001

- Le taux de rechute après un suivi variant de 2 à 24 mois, a été de 15,4% avec l'hexacétonide de triamcinolone versus 53,8% avec l'acétonide de triamcinolone.
- Quatre études prospectives non comparatives, publiées entre 1986 et 2002 - Allen (1986), Earley (1988), Padey (1998) et Neidel (2002), ayant inclus un total de 219 enfants et résumées dans le tableau ci-après, suggèrent l'efficacité de l'hexacétonide de triamcinolone dans le traitement de l'AJI.
- Autres données :
Une analyse rétrospective en sous-groupes BREIT et al, 2000⁴ d'une série de 194 enfants (âge moyen non précisé) atteints de toutes les formes d'AJI (dont 60% d'oligo-arthrite) traités entre 1989 et 1994 suggère l'efficacité de l'hexacétonide de triamcinolone quelle que soit la forme d'AJI. Par ailleurs, cette analyse en sous-groupes a montré une plus longue durée d'amélioration dans les formes oligo-articulaires (121 semaines) et les polyarthrites sans facteurs rhumatoïdes (105 semaines), que dans les polyarthrites avec facteurs rhumatoïdes (63 semaines), les spondylarthropathies (47 semaines) et les formes systémiques (36 semaines).

3.2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études ont été similaires à ceux rapportés chez l'adulte : atrophie sous-cutanée et calcifications articulaires. Il s'agit d'effets indésirables connus avec les corticoïdes injectables. Cependant, trois cas de nécrose de la tête fémorale ont été rapportés dans les études cliniques NEIDEL (2 cas) et BREIT (1 cas) chez des patients recevant concomitamment un traitement corticoïde par voie générale. L'évolution de ces cas n'a pas été documentée.

3.3. Conclusion

L'efficacité de l'hexacétonide de triamcinolone dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique, plus particulièrement dans la forme oligo-articulaire (plus de 60% des cas) repose sur huit études cliniques publiées entre 1986 et 2004 et ayant inclus au total 558 enfants suivis pendant 6 semaines à 5 ans.

Parmi ces études, trois ont été comparatives versus un autre glucocorticoïde : la bétaméthasone ou l'acétonide de triamcinolone.

- Dans l'étude Balogh réalisée sur un faible effectif : 23 enfants, l'hexacétonide de triamcinolone administré à une dose non précisée a été supérieur à la

⁴ Breit W et al. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. J Rheumatol 2000; 27(11) : 2696-702

bétaméthasone (dose non précisée) sur les critères suivants : circonférence du genou, degré de flexion et appréciation globale par le patient de l'effet du traitement.

- Dans les deux études Zulian, aucune conclusion ne peut être tirée de la comparaison de 1 mg/kg d'hexacétonide de triamcinolone à 1 mg/kg ou 2 mg/kg d'acétonide de triamcinolone dans la mesure où on ne dispose pas des résultats sur le critère principal (score articulaire).

Le profil de tolérance de ce médicament chez l'enfant a été similaire à celui rapporté chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'atrophie sous-cutanée et les calcifications articulaires mais trois cas de nécrose de la tête fémorale ont été rapportés chez des patients recevant concomitamment un traitement corticoïde par voie générale.

Du fait de sa durée d'action plus longue, HEXATRIONE est considéré par les experts comme le traitement local de référence de l'arthrite juvénile idiopathique. Il n'existe pas à l'heure actuelle, selon les experts, de meilleure alternative au sein de la même classe.

Etudes prospectives non comparatives

Etude	Méthodologie	Suivi	Effectif	Diagnostic et critères d'inclusion	Traitement (posologie et voie d'administration)	Critères d'évaluation	Résultats (efficacité)
Allen RC.⁵ Canada (1986)	Prospective non contrôlée	2 ans	40 (31 filles et 9 garçons) Age moyen non précisé mais < 16 ans	AJI selon ARA : oligo-articulaires (29) RP (6) polyarthrites séronégatives (4) spondylarthrite ankylosante (1)	1 injection HT dans le genou (20 à 40 mg)	* Taux de réponse au traitement * Taux de rechute * Délai de récurrence Evaluation à 6, 12 et 24 mois	* Taux de réponse - forme oligo-articulaire 67.6% à 6 mois et 50% à 1 an - autres formes cliniques 50% à 6 mois et 30% à 1 an * Taux de rechute 8 genoux ont été traités 2 fois (5 réponses favorables) ; 2 genoux ont été traités 3 fois et 1 genou 4 fois avec nouvelle rechute.
Earley A.⁶ UK (1988)	Prospective non contrôlée	1 an	60 (36 filles et 24 garçons) Age moyen : 4,5 ans [1,4-10]	AJI : oligo-arthrite du genou	1 injection HT dans le genou (20 mg si poids < 20 kg et 40 mg si > 20 kg)	Appréciation globale de la réponse par le médecin Evaluation à 3, 6 et 12 mois	*Appréciation globale à 1 an : de bons à excellents résultats 77% * 11 genoux ont été ré-injectés dont deux 3 fois pendant 1 an.
Padeh S.⁷ Israël (1998)	Prospective non contrôlée	5 ans	71 (47 filles et 24 garçons) Age moyen : 9,4 ans [0,5-18]	AJI selon ACR: toutes formes (dont 43 oligoarticulaires) après échec des AINS pendant 6 à 8 semaines	1 injection HT intra-articulaire (10 à 40 mg selon la taille de l'articulation).	* Bonne réponse = résolution de synovite 1 ^{ère} semaine et absence de récurrence à 6 mois * Echec = récurrence dans un délai < 6 mois Evaluation à 6 et 36 mois	* rémissions à 6 mois 82% (246/300 injections) * 38 enfants n'ont eu qu'une seule injection ; 18 enfants ont eu 2 injections et 9 enfants 3 injections avec un intervalle de 6 mois. 6 enfants ont eu plus de 3 injections.
Neidel J.⁸ Allemagne (2002)	Prospective non contrôlée	2 ans	48 (30 filles et 18 garçons) Age moyen : 10 ans [2-17]	Arthrite chronique juvénile selon ACR: coxite	1 injection HT dans la hanche (1 mg/kg sans excéder 40 mg)	Rémission clinique de la synovite confirmée à l'échographie et IRM à 2 ans.	* rémission de la coxite 76% * rémission de la coxite avec une seule injection pendant les deux ans de l'étude 58% (39/67) .

AJI : arthrite juvénile idiopathique, ACR : american college of rheumatology, HT : hexacétone de triamcinolone, RP : rhumatisme psoriasique, ARA : american rheumatism association

⁵ Allen RC et al. Intraarticular triamcinolone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. Arthritis Rheum 1986 ; 29(8) : 997-1001

⁶ Earley A. et al. Triamcinolone into the knee joint in juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1988 ; 6 : 153-5

⁷ Padeh S et al. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. Arthritis Rheum 1998 ; 41(7) : 1210-4

⁸ Neidel J et al. The efficacy and safety of intraarticular corticosteroid therapy for coxitis in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002 ; 46(2) : 1620-8

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines⁹. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes. Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par l'arthrite juvénile idiopathique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (affection orpheline).

L'amélioration de la prise en charge de la douleur (GTNDO* douleur) de cette maladie orpheline (plan « maladies rares ») fait partie intégrante des priorités de santé publique.

Compte tenu des données disponibles, l'impact populationnel d'HEXATRIONE n'est pas quantifiable. Toutefois, du fait de l'accord professionnel qui en fait un traitement local de référence supérieur aux autres traitements locaux, il est possible d'attendre un impact faible de cette spécialité sur la morbidité et la qualité de vie de la population de patients traités.

La spécialité HEXATRIONE participe à la réponse au besoin identifié d'améliorer la douleur de cette pathologie orpheline qu'est l'arthrite juvénile.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la spécialité HEXATRIONE présente pour cette indication, un intérêt de santé publique. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un traitement de deuxième intention après échec des anti-inflammatoires par voie générale et/ou des médicaments de fond.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique locale ayant l'AMM spécifiquement chez l'enfant.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication « arthrite juvénile idiopathique chez le nourrisson âgé d'au moins 1 an, chez l'enfant et l'adolescent », HEXATRIONE[®] apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prise en charge de cette affection.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{9, 10, 11}.

Le traitement a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur et la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires.

⁹ Job deslandre et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.

¹⁰ Hull RG; British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. Rheumatology 2001 ; 40 (11) : 1309-12

¹¹ Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005 ; 294(13) : 1671-84

Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond (en particulier, méthotrexate ou étanercept en cas d'inefficacité ou de non -réponse au méthotrexate), selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo ou poly-articulaire.

D'une manière générale, les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante.

Selon les experts, du fait de sa durée d'action prolongée, HEXATRIONE est un médicament indispensable dans 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 poly-articulaires, en complément aux autres traitements, notamment les traitements de fond. La dose préconisée est de 0,5 à 1mg/kg/articulation selon la taille de l'articulation. 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.

4.4. Population cible

En France, il y aurait environ 3000 enfants de moins de 16 ans atteints d'arthropathie idiopathique juvénile^{12,13}.

Environ 1/3 de ces patients auront une ou plusieurs infiltrations de corticoïdes dans l'enfance (avis d'experts) soit une population cible pour l'HEXATRIONE de 1000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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 dans la nouvelle indication et à la posologie de l'A.M.M.

4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

¹² PRIEUR AM. La prise en charge des enfants atteints de rhumatismes chroniques. Similitudes et différences avec la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 1990 ; 57 :280-286.

¹³ Job deslandre et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.