

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HEMANGIOL (propranolol), bêtabloquant

Progrès thérapeutique modéré dans l'hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique

L'essentiel

- ▶ HEMANGIOL a l'AMM dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique : hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel, ou hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples, ou hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. Il est réservé aux enfants âgés de 5 semaines à 5 mois.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus placebo en termes de résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome, fondée sur un critère de jugement focalisé sur une évaluation photographique non standardisée de la surface, l'épaisseur et de la couleur de l'hémangiome. En l'absence d'évaluation hémodynamique locale (flux et résistance vasculaire...), l'impact du traitement sur les modifications de la composante sous-cutanée de l'hémangiome ne peut être établi.
- ▶ C'est une alternative aux corticoïdes à proposer en première intention.

Stratégie thérapeutique

La plupart des hémangiomes de petite taille chez l'enfant ne nécessitent pas de traitement particulier. Seuls les hémangiomes infantiles qui posent un problème esthétique, fonctionnel ou vital sont à traiter. Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, la prise en charge des patients repose sur :

- la corticothérapie par voie systémique ou locale (hors AMM) en première intention (bétaméthasone, prednisone, dexaméthasone, prednisolone, méthylprednisolone), qui stoppe la croissance de l'hémangiome,
- la vincristine ou l'interféron alpha2a (tous deux hors AMM) ont été utilisés en seconde intention après échec des corticoïdes ou lorsque le pronostic vital est en jeu.

Une excision peut être proposée dans des indications restreintes en période précoce, semi-précoce et tardive. Elle doit être discutée en fonction de l'évolutivité, de la localisation, de la réponse aux traitements médicamenteux et des séquelles à long terme.

La thérapie photodynamique et/ou le laser à colorant pulsé peuvent également être utilisés dans l'élimination de certaines tumeurs vasculaires superficielles, en cas d'échec au traitement.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

HEMANGIOL est une alternative aux corticoïdes à proposer en première intention dans la prise en charge des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique.

Données cliniques

Dans l'étude de phase II/III, réalisée chez 156 nourrissons avec hémangiome prolifératif nécessitant un traitement systémique, après 24 semaines de traitement, un succès ou un quasi-succès (résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome) a été observé plus fréquemment dans le groupe propranolol 3 mg/kg/jour que dans le groupe placebo : 61/101 (60,4%) patients versus 2/55 (3,6%), $p < 0,0001$.

Dans le suivi à la 96^{ème} semaine après l'arrêt du traitement, chez les patients avec résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome à 24 semaines, un maintien de la réponse a été observé chez 35/61 patients du groupe propranolol 3 mg/kg/jour pendant 6 mois et 2/2 patients du groupe placebo (analyse descriptive).

Un total de 1 162 nourrissons non inclus dans cette étude a bénéficié de prescription suite à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) du propranolol pour hémangiome infantile à haut risque. Une analyse des arrêts de traitement, critère choisi *a posteriori* pour évaluer l'efficacité du traitement, a été effectuée. Ces données sont disponibles pour seulement 419/1 162 patients (36%). Cette analyse montre que 352/419 patients (84%) ont arrêté leur traitement et qu'une guérison, complète ou quasi complète, a été obtenue chez 154/265 patients (58,1%). Les résultats de cette analyse descriptive doivent être interprétés avec prudence compte-tenu de la méthodologie utilisée (analyse *a posteriori*, fondée sur un critère indirect et données d'arrêt de traitement disponibles pour seulement 36% des patients traités).

En raison du choix du placebo comme comparateur, les formes les plus sévères d'hémangiome infantile n'ont pas été incluses dans cette étude, ne permettant pas de transposer les résultats de l'étude à la population de l'AMM et qui devra en pratique être traitée.

Les seules données disponibles chez des patients avec hémangiome sévère sont issues de l'analyse descriptive des données de l'ATU de type cohorte.

Dans l'étude de phase II/III, les effets indésirables ont été des diarrhées, des rhinopharyngites, de la fièvre, des bronchites, de la toux et des infections des voies aériennes supérieures.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de la période d'ATU sont des infections respiratoires (éventuellement associées à une détresse respiratoire aiguë) et des hypoglycémies (éventuellement associées à des crises convulsives hypoglycémiques). Parmi les cas graves observés on a noté des hypoglycémies, une bradycardie avec arrêt sinusal, des bronchospasmes / exacerbation d'une bronchiolite, un bloc auriculo-ventriculaire de grade 3 d'évolution fatale, des malaises, une hypotension, un purpura des membres inférieurs.

Il n'y a pas de donnée comparative versus corticoïdes, ce qui est regrettable puisque ces médicaments sont utilisés dans les formes graves d'hémangiomes infantiles et qu'il aurait été utile de montrer que le propranolol évitait l'administration sur un terme long (≥ 6 mois) de fortes doses de corticoïdes à des nourrissons.

Conditions particulières de prescription

Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle et administration initiale hospitalière.
Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HEMANGIOL est important.
- HEMANGIOL 3,75 mg/ml solution buvable apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 25 juin 2014 (CT-13595)
disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »