

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juin 2014

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable

Boîte de 1 flacon de 120 ml (CIP : 34009 278 836 3 7)

Laboratoire Pierre Fabre Dermatologie

DCI	Propranolol
Code ATC (2012)	C07AA05 (bêtabloquant non cardio-sélectif)
Motif de l'examen:	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« HEMANGIOL est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique : <ul style="list-style-type: none"> • Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel, • Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples, • Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. Il doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois. »

SMR	Important
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	1^{ère} intention
Recommandations	Compte tenu de l'indication restreinte d'HEMANGIOL et dans un souci de bon usage, la Commission souhaite disposer de données de suivi de prescriptions permettant de décrire sur un échantillon représentatif de malades, les caractéristiques des patients traités, l'indication, les doses et les durées de traitement de cette spécialité.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale: 23 avril 2014 Paediatric-use marketing authorisations (PUMA) Ce médicament fait l'objet d'un PGR associée à une demande d'étude de suivi de l'utilisation d'Hémangirol (cf. paragraphe 8.4).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle En ATU nominative à partir du 13 avril 2010, suivie d'une ATU de cohorte depuis le 31/05/2012.
Classification ATC	2012 C Système cardiovasculaire C07 Bêtabloquants C07A Bêtabloquants C07AA Bêtabloquants non-cardiosélectif C07AA05 Propranolol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités de la spécialité HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable (propranolol) qui a obtenu un avis favorable du CHMP en date du 20/02/2014 et une AMM en date du 23 avril 2014 accompagnée d'un PGR et de mesures de minimisation des risques reposant notamment sur :

- le suivi de risques identifiés : hypotension, bradycardie, bronchospasme, hypoglycémie,
- la mise en place d'outil d'aide à la prescription et aux suivis des enfants : conseils de préparation de la solution, information sur le suivi et la prise en charge des hypoglycémies et autres risques identifiés....,
- d'une étude de suivi de la prescription.

HEMANGIOL 3,75 mg/ml est une spécialité à base de propranolol, développée avec une nouvelle forme galénique, une solution buvable adaptée aux nourrissons et aux enfants.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« HEMANGIOL est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :

- Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,
- Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,
- Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Il doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

L'hémangiome infantile est une tumeur bénigne appartenant au groupe des tumeurs vasculaires dans la classification de l'ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies). Le diagnostic est clinique et radiologique (écho doppler).

L'hémangiome apparaît durant les premières semaines de vie (70 % classiquement dans les 2 semaines qui suivent la naissance) mais peut, lorsqu'il se développe dans le tissu sous-cutané, apparaître jusqu'à l'âge de 2 à 3 mois. Il se manifeste le plus souvent sous la forme d'un point ou d'une tache vasculaire prémonitoire, d'une tache bleutée et parfois sous la forme d'un halo anémique.

Son évolution est caractéristique et se divise en 3 phases :

- la phase proliférative caractérisée par une augmentation rapide de la taille de la tumeur jusqu'à 6 à 12 mois.
- la phase de stabilisation de 12 à 36 mois, avec un arrêt de la croissance de l'hémangiome et une régression de sa taille.
- la phase d'involution avec la disparition de la lésion qui peut laisser place à un tissu fibroadipeux résiduel, des télangiectasies cutanées, des cicatrices....

Les complications usuelles des hémangiomes se produisent durant la phase proliférative. Il s'agit de nécrose, d'ulcérations qui peuvent se compliquer de saignement ou d'infection et à terme de cicatrice indélébile. D'autres complications liées au site de développement des hémangiomes peuvent se rencontrer et sont essentiellement l'apanage des hémangiomes péri-orificiels (amblyopie, astigmatisme, obstruction respiratoire haute, obstruction nasale, troubles sphinctériens, troubles de l'alimentation), des hémangiomes détruisant des structures nobles (hypodéveloppement mammaire, alopecie). Le pronostic esthétique peut être sérieusement compromis pour les localisations faciales.

Seuls les hémangiomes qui posent un problème esthétique, fonctionnel ou vital sont traités alors que la plupart des hémangiomes de petite taille ne nécessitent pas de traitement particulier.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, la prise en charge des patients repose sur :

- la corticothérapie par voie systémique (à des doses de 3 à 5 mg/kg/j) ou locale (hors AMM) en première intention (bétaméthasone, prednisone, dexaméthasone, prednisolone, méthylprednisolone), qui arrête la croissance de l'hémangiome,
- la vincristine et l'interféron alpha 2a (hors AMM), discutés en deuxième intention lors de l'échec de la corticothérapie ou lorsque le pronostic vital est en jeu.

Une prise en charge chirurgicale (excision) peut être proposée dans des indications restreintes. La thérapie photodynamique et/ou le laser à colorant pulsé peuvent également être utilisés.

Le besoin thérapeutique est donc partiellement couvert.

¹ www.chirurgie-plastique-pediatrique.fr

² Wassef M. et al. Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie. Annales de chirurgie plastique esthétique. 2006;51: 263-281.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable est la seule spécialité à base de propranolol disposant d'une AMM.

A noter : le propranolol a été précédemment utilisé dans la prise en charge de l'hémangiome infantile dans le cadre de préparations magistrales.

Les autres comparateurs sont représentés par certains corticoïdes indiqués dans « Les formes graves d'angiomes du nourrisson ».

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR/ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BETNESOL (bétaméthasone) SIGMA-TAU FRANCE	Les formes graves d'angiomes du nourrisson	09/01/2013 RI	Important	oui
CORTANCYL (prednisone) SANOFI-AVENTIS		20/11/2013 RI	Important	oui
DECTANCYL (dexaméthasone) SANOFI-AVENTIS		26/11/2008 RI	Important	oui
HYDROCORTANCYL SOLUPRED (prednisolone) SANOFI-AVENTIS		26/11/2008 21/07/2010 RI	Important Important	oui
MEDROL (méthylprednisolone) PFIZER		20/11/2013 RI	Important	oui

06.2 Autres technologies de santé

La chirurgie, envisagée en fonction de l'évolution de l'hémangiome infantile, de sa localisation, de sa réponse aux traitements médicamenteux et des séquelles à long terme.

La thérapie photodynamique au laser à colorant pulsé (PDL) est également utilisée dans l'élimination de certaines tumeurs vasculaires superficielles, en cas d'échec au traitement médicamenteux.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les corticoïdes cités ci-dessus.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aucune demande de prise en charge n'a été effectuée à ce jour dans d'autres pays d'Europe ou à l'international.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques justifiant l'efficacité et la tolérance d'HEMANGIOL dans les hémangiomes infantiles prolifératifs reposent sur :

- une étude de phase II/III (V00400 SB 201) dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'HEMANGIOL versus placebo en termes de résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome à 24 semaines avec un suivi à long terme prévu jusqu'à 96 semaines, soit 72 semaines après l'arrêt du traitement,
- les données issues des ATU,
- les données issues d'une recherche bibliographique réalisée par le laboratoire.

Le laboratoire a également déposé des données de qualité de vie :

- « générale » liée à la santé d'enfants ayant un hémangiome (Hoorweg 2008³ publiée en néerlandais),
- chez des patients traités par des préparations magistrales de propranolol (Hermans 2013⁴) qui ne sera pas développée compte tenu de ses insuffisances méthodologiques (faibles effectifs, questionnaires non validés, absence de tirage au sort...).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude V00400 SB 201

Méthode : étude de phase II/III adaptative, comparative HEMANGIOL (propranolol) 1 ou 3 mg/kg/jour en deux prises par jour versus placebo, randomisée en double-aveugle, réalisée chez des nourrissons avec hémangiome prolifératif nécessitant un traitement systémique, suivis pendant 24 semaines. Un suivi jusqu'à 96 semaines était également prévu (soit 72 semaines après l'arrêt du traitement).

Le concept adaptatif de cette étude de phase II / III était organisé en 2 étapes :

- Etape 1 (phase II), comparant les 4 régimes de propranolol (cf. traitements ci-dessous) au placebo. A l'issue de cette étape 1, une analyse intermédiaire était prévue pour choisir la posologie de propranolol pour l'étape 2
- Etape 2 (phase III), comparant le régime unique de propranolol sélectionné (au cours de l'étape 1) au placebo.
- Etape 3 : un suivi à la 96ème semaine après l'inclusion.

Critères d'inclusion : nourrissons âgés de 35 à 150 jours avec un hémangiome infantile prolifératif :

- pouvant être situé sur toutes les parties du corps à l'exception de la région du siège,
- d'un diamètre d'au moins 1,5 cm,
- nécessitant un traitement systémique.

Critères de non inclusion, notamment :

- cas sévères d'hémangiomes tels que les hémangiomes congénitaux, les syndromes de Kasabach-Merritt et le syndrome PHACE,
- patients avec un ou plus des hémangiomes suivants :
 - o hémangiomes entraînant un risque vital,
 - o hémangiomes entraînant un risque fonctionnel (notamment respiratoire ou visuel)

³ Hoorweg MJ., Grootenhuis MA., Van der Horst CMAM. Health-Related Quality of Life and Impact of Haemangiomas on Children and Their Parents. Journal of Plastic, Reconstructive & Anesthetic Surgery 2009;62: 1265-71.

⁴ Hermans DJJ., Zweegers J., Evers AWM, Van der Vleuten CJM. Parental Experiences with Propranolol versus Oral Corticosteroids for Complicated Infantile Hemangioma, a retrospective questionnaire study. European Journal of Dermatology 2013 ;23:857-63.

- o hémangiomes ulcérés quelle que soit la localisation
- patients avec antécédents cardio-vasculaires : Hypotension (< 50/30 mmHg), bloc cardiaque de deuxième ou troisième degré, choc cardiogénique, bradycardie (<80 bpm), graves troubles de la circulation artérielle périphérique, syndrome de Raynaud, maladie du sinus, insuffisance cardiaque non contrôlée ou angor de Prinzmetal.

Traitement :

Dans l'étape 1, 190 nourrissons ont été inclus dans l'analyse en ITT :

Propranolol 1 mg/kg/jour pendant 3 mois + 3 mois de placebo : n=41

Propranolol 1 mg/kg/jour pendant 6 mois : n=41

Propranolol 3 mg/kg/jour pendant 3 mois + 3 mois de placebo : n=40

Propranolol 3 mg/kg/jour pendant 6 mois : n=43

Placebo pendant 6 mois : n=25.

Dans l'étape 2, après sélection de la dose :

Propranolol 3 mg/kg/jour pendant 6 mois : n=102

Placebo pendant 6 mois : n=55.

Au total 460 nourrissons ont été randomisés et l'étape 2 a porté sur 156 patients (33,9%) après sélection de la dose.

Des arrêts prématurés du traitement ont été observés au total pour 117 patients (25,4%) dont 27 dans le groupe placebo (47%) et 22 patients du groupe propranolol 3 mg/kg/jour pendant 6 mois (21,6%).

Critère de jugement principal : évolution de l'hémangiome à 24 semaines par rapport à l'état initial. L'évolution était déterminée sur la base d'évaluations qualitatives, indépendantes, centralisées et en aveugle sur photographie.

Un succès était défini par la résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome ; la résolution quasi-complète étant définie par un degré minimal de télangiectasies, érythème, épaissement de la peau, gonflement des tissus mous et/ou distorsion des repères anatomiques.

Les résolutions ont été déterminées sur la base de l'observation des investigateurs sans échelle de référence.

RÉSULTATS : analyse en ITT

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables à l'inclusion, à l'exception du taux de prématurés plus élevé ainsi qu'un poids plus faible des nourrissons dans le groupe placebo.

Conformément à la méthodologie de l'étude, une seule posologie a été retenue à l'issue de l'étape 1 et seuls les résultats pour cette posologie (3 mg/kg/jour pendant 6 mois, n=102) ont été analysés à S24.

Après 24 semaines de traitement, un succès ou un quasi-succès a été observé plus fréquemment dans le groupe propranolol 3 mg/kg/jour que dans le groupe placebo : 61/102 (60,4%) patients versus 2/55 (3,6%), $p < 0,0001$.

Suivi à la 96ème semaine :

L'objectif principal de ce suivi à long terme jusqu'à la 96ème semaine était d'évaluer l'efficacité et la tolérance après l'arrêt du traitement chez les patients ayant complété la première partie de l'étude jusqu'à S24, soit 391/460 patients (85%) toutes doses confondues.

A 96 semaines, l'analyse repose sur l'analyse d'un critère binaire succès / échec (cf. définition dans les critères de jugement présentée ci-dessus). Seuls les résultats relatifs à la posologie de propranolol de 3 mg/kg/jour pendant 6 mois seront développés dans le tableau ci-après.

Persistence de l'efficacité à S96 (nombre et pourcentage de patients)

	Inclusion	En succès à 24 semaines	En succès à S96/succès S24
Hémangioliol 3 mg/kg/jour 6 mois	N=102	N=61 (60,4%) P<0,001 vs placebo	N=35/61 (57,4%) Analyse descriptive
Placebo	N=55	N=2 (3,6%)	N=2/2 (100%)

Chez les patients en « succès » à 24 semaines, une résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome a été maintenue chez les 2/2 patients du groupe placebo et 35/61 patients du groupe propranolol 3 mg/kg/jour pendant 6 mois (analyse descriptive).

8.1.2 Données issues des ATU

Des ATU nominatives ont été octroyées à partir du 13 avril 2010, suivies d'une ATU de cohorte à partir du 30 mai 2012 dans l'indication « traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs entraînant un risque vital ou fonctionnel, et des hémangiomes ulcérés ne répondant pas à des soins simples, chez les nourrissons ne pouvant être inclus dans un essai clinique. »

Le traitement devait être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des hémangiomes infantiles. La mise sous traitement nécessitant un bilan préalable, la première administration ainsi que toute augmentation de posologie devaient se faire en milieu hospitalier avec une surveillance appropriée d'au moins 4h. L'arrêt du traitement ne nécessitait pas de diminution de dose progressive.

La posologie recommandée était de 2 mg/kg/jour. Une dose de 3 mg/kg/jour pouvait être utilisée en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement.

L'analyse des données cumulées à partir des 7 rapports semestriels soumis à l'ANSM entre le 13 avril 2010 et le 12 octobre 2013, permet de déterminer l'exposition des patients à 1 162 nourrissons présentant différentes formes d'hémangiomes infantiles prolifératifs à haut risque nécessitant un traitement systémique.

Caractéristiques de la population

L'âge moyen en début de traitement était de 176,9 jours [1 ; 2 354]. Le sexe-ratio était de 3 filles pour un garçon.

L'hémangiome était localisé sur le visage dans 63,3 % des cas. Pour 85,9 % de ces cas, le plus grand diamètre de l'hémangiome était supérieur à 1,5 cm. Les hémangiomes entraînant un risque vital représentaient 15,6 % des cas, 73 % avaient un retentissement fonctionnel et 40,4 % s'accompagnaient d'ulcérations sévères. Dans 81,8 % des cas, les patients n'avaient reçu auparavant aucun traitement.

Dose et durée du traitement

La dose moyenne de propranolol a été de 2 mg/kg/jour [0,4 – 4,0 mg/kg/j] et la durée moyenne de traitement, de 256 jours (8,4 mois).

Données d'efficacité : analyse post hoc

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) a été octroyée à 1 162 nourrissons atteints d'hémangiomes infantiles à haut risque non inclus dans l'étude 201. Le dernier rapport d'ATU (rapport n° 7) comporte les données disponibles pour 1 146 patients jusqu'au 12 octobre 2013 (absence de données pour 16 patients).

Le protocole de l'ATU ne comportait pas d'évaluation prospective de l'efficacité, ainsi celle-ci a été estimée indirectement par l'analyse *a posteriori* des arrêts de traitement. Ces données sont disponibles pour seulement 419/1 162 patients (36%). Cette analyse montre que 352/419 patients (84%) ont arrêté leur traitement en raison d'une « bonne efficacité » et qu'une guérison, complète ou quasi complète, a été observée 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, les arrêts de traitement qui peut être lié à d'autres raisons que le succès thérapeutique et qui n'est disponible que pour 36% des patients traités).

8.1.3 Données issues de la recherche bibliographique

Cette recherche repose sur :

- une méta-analyse de Peredis 2011⁵, qui a comparé le propranolol aux autres traitements (stéroïdes, CO₂ laser et vincristine) dans le traitement des hémangiomes infantiles des voies respiratoires. Cette méta-analyse a considéré 13 études incluant un total de 36 patients traités pour un hémangiome infantile des voies respiratoires. Le propranolol a été efficace dans la résolution de ces hémangiomes infantiles (OR = 0,03 IC 95 % [0,01–0,12] $p < 0,00001$).
Sept études incluant un total de 15 patients ont comparé l'efficacité du propranolol aux corticoïdes. L'efficacité du propranolol a été supérieure à celle des corticoïdes (OR = 0,05; IC 95% [0,01 à 0,24]. $p = 0,0002$).
- une « méta-analyse » de Izadpanah 2013⁶, qui n'a pas adopté une approche comparative mais a calculé un pourcentage moyen de succès à partir des bras traités des études incluses, ne sera pas développée dans cet avis.
- deux études rétrospectives (Price 2011⁷ et Bertrand 2011⁸) qui ne seront pas développées dans cet avis compte tenu de leur méthodologie.

Compte tenu des limites méthodologiques de ces études, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études Cliniques

Dans l'étude 201, des effets indésirables ont été observés au cours des 2 étapes chez 89/98 (90,8%) des patients du groupe propranolol 1 mg/kg/jour 3 mois, 90/102 (88,2%) des patients du groupe propranolol 1 mg/kg/jour 6 mois, 91/100 (91%) des patients du groupe propranolol 3 mg/kg/jour 3 mois, 96/106 (95%) des patients du groupe propranolol 3 mg/kg/jour 6 mois et 40/55 (72,7%) des patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>15%) ont été :

- Diarrhées : 16,3% vs 13,7% vs 16% vs 27,7% vs 7,3%,
- Rhinopharyngites : 29,6% vs 16,7% vs 32% vs 33,7% vs 18,2%,
- Fièvre : 20,4% vs 19,6% vs 22% vs 26,7% vs 9,1%,
- Bronchites : 5,1% vs 7,8% vs 11% vs 16,8% vs 1,8%,
- Toux : 14,3% vs 14,7% vs 16% vs 11,9% vs 7,3%
- Infections des voies aériennes supérieures : 6,1% vs 12,7% vs 19% vs 13,9% vs 7,3%.

Au cours de la période de suivi jusqu'à 96 semaines, les effets indésirables observés ont été semblables à ceux observés au cours des premières phases de l'étude 201.

⁵ Peredis S. et al. A meta-Analysis on the Effectiveness of Propranolol for the Treatment of Infantile Airway Haemangimas. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2011;75:455–60.

⁶ Izadpanah A et al. Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plastic and Reconstructive Surgery 2013;131 :601–13.

⁷ Price C.J. Propranolol vs Corticosteroids for Infantile Hemangiomas: A Multicenter Retrospective Analysis. Archives of Dermatology 2011;147 : 1371.

⁸ Bertrand J., McCuaig C., Dubois J. et Al. Propranolol versus Prednisone in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Retrospective Comparative Study. Pediatr Dermatol 2011;28: 649-54.

8.2.2 Données issues des ATU

Depuis le début de l'ATU en avril 2010, 113 observations (dont 25 graves) regroupant 180 effets indésirables ont été rapportées sur les 1 162 nourrissons traités.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des infections respiratoires (éventuellement associées à une détresse respiratoire) et des hypoglycémies (éventuellement associées à des crises convulsives hypoglycémiques).

Parmi les cas graves observés on note : des hypoglycémies, un arrêt sinusal avec bradycardie, des bronchospasmes / exacerbation d'une bronchiolite, des malaises, une hypotension, un purpura des membres inférieurs, des malaises, des aggravations d'hémangiomes.

Un cas grave d'évolution fatale a également été observé : bloc auriculo-ventriculaire de grade 3.

Une note d'information relative à la survenue de bronchospasmes même sans antécédents d'asthme, aux mises en gardes et aux recommandations concernant les manifestations bronchiques pouvant survenir lors d'un traitement par propranolol, a été adressée aux prescripteurs et aux parents des patients.

Au total, sur les 419 patients pour lesquels des informations sont disponibles, 352 arrêts de traitement ont été observés dont 30 arrêts définitifs pour effets indésirables : 3 bronchospasmes, 12 bronchiolites sévères ou récidivantes ; 5 troubles du sommeil (réveils nocturnes/cauchemars) ; 2 cas d'hypoglycémie ; 2 cas de faible prise de poids et perte d'appétit avec troubles respiratoires, 1 cas de bradycardie associé à un arrêt sinusal ; 1 cas de troubles du comportement, 1 cas de malaise associé à une hypotonie avec vomissements et anorexie et 1 cas de bloc auriculo-ventriculaire complet et défaillance cardiaque fatale au décours d'une intervention pour sclérose de varices œsophagiennes liées à une atésie des voies biliaires, 1 cas de diarrhée, 1 cas de purpura et 1 arrêt pour contre-indication.

8.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (>10%) sont : « les troubles du sommeil, les infections respiratoires majorées telles que bronchite et bronchiolite associées à une toux et une fièvre, des diarrhées et des vomissements ».

08.3 Résumé & discussion

Les données cliniques justifiant l'efficacité d'HEMANGIOL dans les hémangiomes infantiles prolifératifs reposent sur une étude de phase II/III (V00400 SB 201) dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'HEMANGIOL versus placebo en termes de résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome chez des nourrissons avec hémangiome prolifératif nécessitant un traitement systémique et les données issues des ATU.

Principales données d'efficacité :

Dans l'étude 201, après 24 semaines de traitement, un succès ou un quasi-succès 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 96ème 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 l'étude 201 a obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation par propranolol pour un 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 en raison d'une « bonne efficacité » et qu'une guérison, complète ou quasi complète, a été observée 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 susceptible de refléter l'efficacité du propranolol, les arrêts de traitement, pour lequel des données sont disponibles pour seulement 36% des patients traités).

Principales données de tolérance :

Lors de l'essai 201, 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 données de l'ATU montrent, parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés des infections respiratoires (éventuellement associées à une détresse respiratoire) et des hypoglycémies (éventuellement associées à des crises convulsives hypoglycémiques). Parmi les cas graves observés on a noté des hypoglycémies, un arrêt sinusal avec bradycardie, 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...

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (>10%) sont : « les troubles du sommeil, les infections respiratoires majorées telles que bronchite et bronchiolite associées à une toux et une fièvre, des diarrhées et des vomissements ».

Discussion :

Si les données de l'étude 201 démontrent l'efficacité du propranolol 3 mg/kg/jour versus placebo en termes de résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome (succès), cette démonstration se fonde sur un critère de jugement focalisé sur une évaluation photographique non standardisée de la surface, l'épaisseur et de la couleur de l'hémangiome. Or, c'est la composante sous cutanée de l'hémangiome qui influe sur la résorption. Il n'y a pas eu d'évaluation hémodynamique locale (flux et résistance vasculaire...) qui aurait permis de quantifier les modifications de la composante sous-cutanée de l'hémangiome, selon le traitement.

En raison du choix du placebo comme comparateur, des 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 201 à la population de l'AMM et qui devront être traités en pratique.

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

La persistance de l'effet du traitement a été évaluée à la semaine 96. Dans cette évaluation, un maintien de l'effet 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).

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

08.4 Programme d'études et de développement en cours

Dans le cadre du PGR, l'EMA a demandé la réalisation d'une étude d'usage de suivi du « hors AMM » renseignant notamment l'âge des patients à l'instauration du traitement, les doses, les durées de traitement, la prématurité des nourrissons, les erreurs d'administration. Cette étude devrait inclure environ 300 patients et être réalisée en France et en Allemagne.

Le laboratoire précise également qu'une forme topique pour les hémangiomes infantiles superficiels de moins de 5 cm de diamètre de propranolol est en cours de développement.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2}

Seuls les hémangiomes infantiles qui posent un problème esthétique, fonctionnel ou vital sont traités et la plupart des hémangiomes de petite taille ne nécessitent pas de traitement particulier.

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 et l'interféron alpha 2a (hors AMM), discutés en deuxième intention lors de l'échec de la corticothérapie ou lorsque le pronostic vital est en jeu.

Une prise en charge chirurgicale (excision) peut être proposée dans des indications restreintes en période précoce, semi-précoce et tardive (séquelles). 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 d'HEMANGIOL dans la stratégie thérapeutique :

Dans ce contexte, HEMANGIOL (propranolol), est une alternative aux corticoïdes à proposer en première intention dans la prise en charge des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hémangiome infantile est une tumeur bénigne, qui peut par suite de complications engager le pronostic esthétique, fonctionnel ou vital des enfants.
- ▶ HEMANGIOL 3,75 mg/ml représente un traitement à visée curative dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique, il existe des alternatives disponibles, les corticoïdes.
- ▶ HEMANGIOL est un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

L'hémangiome infantile est une pathologie fréquente du nourrisson, bénigne, très souvent spontanément régressive, mais qui parfois, en fonction de son importance ou de sa localisation peut poser des problèmes esthétiques, fonctionnels voire même vitaux. Du fait de son caractère habituellement bénin et spontanément résolutif, le poids sur la santé publique de cette pathologie est faible. Le poids des hémangiomes nécessitant un traitement en raison de complications (10 à 15% des cas) est également faible, du fait du nombre restreint de nourrissons concernés.

La mise à disposition de médicaments orphelins et de formes pédiatriques est une priorité de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu un impact à court terme d'HEMANGIOL sur la morbidité des nourrissons traités. Cependant, en raison de l'absence de données comparatives versus le traitement habituel (corticoïdes), des rechutes observées après arrêt du traitement, l'impact d'HEMANGIOL sur la morbidité des nourrissons traités, en particulier à moyen et long termes, ne peut être quantifié.

Les données de qualité de vie présentées, relatives aux hémangiomes ayant nécessité un traitement, portent sur de très faibles effectifs et leur qualité n'est pas garantie (données rétrospectives, recueillies par l'intermédiaire de questionnaires non validés notamment). Aussi, l'impact d'HEMANGIOL sur la qualité de vie des nourrissons et de leurs parents ne peut être quantifié.

L'impact d'HEMANGIOL sur l'organisation des soins n'est pas documenté.

HEMANGIOL représente une réponse supplémentaire mais partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'impact d'HEMANGIOL sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HEMANGIOL 3,75 mg/ml solution buvable est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « HEMANGIOL est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :

- Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,
 - Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,
 - Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.
- Il doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible¹

La population cible d'HEMANGIOL correspond aux nourrissons avec hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique. Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- L'hémangiome représente la tumeur bénigne la plus fréquente du nourrisson atteignant environ 10% d'entre eux, soit rapportée au taux de naissance en France (810 000 en 2013 selon l'INSEE), 81 000 nourrissons.
- Parmi eux, seuls 12 % nécessitent un traitement en raison de complications (pronostic vital engagé, menace fonctionnelle, complication locale ou encore quand le risque esthétique est trop élevé à long terme) soit environ 10 000 nourrissons.

Estimation

La population cible d'HEMANGIOL peut donc être estimée entre 10 000 nourrissons / an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

Compte tenu de l'indication restreinte d'HEMANGIOL et dans un souci de bon usage, la Commission souhaite disposer de données de suivi de prescriptions permettant de décrire sur un échantillon représentatif de malades, les caractéristiques des patients traités, l'indication, les doses et les durées de traitement de cette spécialité.