



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 9 JUILLET 2020

*propranolol base*  
**HEMANGIOL 3,75 mg/mL, solution buvable**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique (hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel, hémangiomes ulcérés douloureux ou avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration). Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de l'examen des résultats de l'étude post inscription et de la demande de renouvellement d'inscription de la spécialité HEMANGIOL 3,75 mg/mL, solution buvable (propranolol), inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 16/10/2014.

HEMANGIOL (propranolol) a obtenu son AMM le 23/04/2014 dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique, chez les nourrissons âgés de 5 semaines à 5 mois (cf. 02. Indication thérapeutique) et a fait l'objet d'une évaluation par la Commission le 25/06/2014, qui a conclu à un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR de niveau III).<sup>1</sup>

En outre, « dans un souci de bon usage et compte tenu de l'indication restreinte d'HEMANGIOL (propranolol), la Commission a souhaité disposer des données de suivi de prescriptions permettant de décrire, sur un échantillon représentatif de malades, les caractéristiques des patients traités, l'indication, ainsi que les doses et durées de traitement ».

Le laboratoire sollicite le maintien des appréciations précédentes (SMR important, ASMR de niveau III).

Par ailleurs, dans le cadre du plan de gestion de risque d'HEMANGIOL (propranolol), l'EMA avait également demandé la réalisation d'une étude de suivi d'utilisation hors AMM, renseignant notamment l'âge des patients à l'instauration du traitement, les doses et durées de traitement, la prématurité des nourrissons et les erreurs d'administration. Cette étude devait être réalisée en France et en Allemagne et prévoyait d'inclure environ 300 patients.

## 02 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. »**

## 03 POSOLOGIE

---

« *Posologie*

[...] La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour, répartie en deux prises séparées de 0,5 mg/kg. Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique, sous surveillance médicale, de la manière suivante : 1 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 2 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 3 mg/kg/jour en dose d'entretien.

La dose thérapeutique est de 3 mg/kg/jour, administrée en 2 prises séparées de 1,5 mg/kg, le matin et en fin d'après-midi, avec un intervalle d'au moins 9 heures entre deux prises. HEMANGIOL doit être donné pendant ou juste après un repas pour éviter le risque d'hypoglycémie. [...] »

« *Durée du traitement*

HEMANGIOL doit être administré pendant une période de 6 mois. L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la dose. Chez la minorité de patients qui présentent une rechute des symptômes après l'arrêt du traitement, celui-ci peut être réintroduit dans les mêmes conditions avec une réponse satisfaisante. »

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission d'HEMANGIOL (propranolol) en date du 25 juin 2014

## 04 BESOIN MEDICAL

---

L'hémangiome infantile est une tumeur bénigne due à la prolifération cutanée de cellules endothéliales vasculaires. Il s'agit de la tumeur infantile la plus fréquente, avec une prévalence comprise entre 3 et 10 % (environ 5 % des nourrissons avant 1 an et jusqu'à 10 % chez les prématurés). L'hémangiome apparaît généralement avant le premier mois de vie (70 % dans les 2 semaines qui suivent la naissance), la majorité de sa croissance survenant dans les 5 premiers mois, et touche plus fréquemment les filles (ratio : 2-3 / 1). Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence, tels qu'un petit poids à la naissance ou une grande prématurité, des antécédents familiaux d'hémangiome, un âge maternel avancé, une grossesse multiple ou encore une pré-éclampsie maternelle.<sup>2,3,4,5,6,7,8</sup>

La classification de l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), réactualisée en 2018, distingue deux types d'anomalies vasculaires : les tumeurs vasculaires (lésions comportant une prolifération cellulaire manifeste, bénignes ou malignes) et les malformations vasculaires, dues à une perturbation innée de la morphogenèse vasculaire. Les hémangiomes infantiles appartiennent au groupe des tumeurs vasculaires bénignes.<sup>9</sup>

Le diagnostic est essentiellement clinique et peut parfois nécessiter l'imagerie (échographie Doppler). Il s'agit le plus souvent de tuméfactions, légèrement chaudes à la palpation, non pulsatiles. Les lésions se différencient par leur aspect clinique : hémangiome superficiel dit « tubéreux » (55 %, de couleur rouge vif), hémangiome profond dit « caverneux » ou « sous-cutané » (15 %, de consistance plus élastique et lisse, présentant des nodules bleutés ou de la couleur normale de la peau), et l'hémangiome mixte (30 %). Par ailleurs, l'étendue des lésions permet de distinguer un hémangiome localisé ou focal (75 %) d'un hémangiome segmentaire plus étendu (25 %, associé à un risque accru de complications et nécessitant le plus souvent un traitement). Enfin, les hémangiomes sont majoritairement localisés au niveau de la tête (40 %) et du cou (20 %) mais peuvent être présents sur le reste du corps (poitrine, membres, mains et siège). Des localisations viscérales (laryngées, hépatiques ou rétro-orbitaires) peuvent accompagner la présence d'hémangiomes cutanés et sont souvent synonymes de complications.<sup>8,10,11,12</sup>

Les hémangiomes sont absents à la naissance et évoluent en 3 phases :<sup>3,4,5,6,10,11</sup>

- une phase de prolifération, caractérisée par une augmentation rapide de la taille de la tumeur pendant les 3 à 6 premiers mois ;
- une phase de stabilisation, d'une durée variable, avec un arrêt de la croissance de l'hémangiome et une régression de sa taille ;
- une phase d'involution spontanée, caractérisée par une diminution lente et progressive sur plusieurs années (2 à 7 ans) de la taille de la lésion jusqu'à disparition complète dans la plupart

---

<sup>2</sup> European Medicines Agency gives second positive opinion for a paediatric-use marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-gives-second-positive-opinion-paediatric-use-marketing-authorisation>

<sup>3</sup> Section française de chirurgie plastique. Disponible sur le site <https://chirurgie-plastique-pediatrique.fr/page/hemangiomes> consulté le 20/05/2020

<sup>4</sup> Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. Lancet Lond Engl. 2017 01;390(10089):85–94.

<sup>5</sup> Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. Pediatrics. 2008 Aug;122(2):360–7.

<sup>6</sup> Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzeddine K. Infantile haemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2011 Nov;25(11):1245–53.

<sup>7</sup> Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V. Infantile hemangioma. Presse Medicale Paris Fr 1983. 2010 Apr;39(4):499–510.

<sup>8</sup> Holland KE, Drolet BA. Approach to the patient with an infantile hemangioma. Dermatol Clin. 2013 Apr;31(2):289–301.

<sup>9</sup> ISSVA Classification for vascular anomalies. Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018. Disponible sur le site : <http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>

<sup>10</sup> Item 111 – UE 4 Hémangiomes et malformations vasculaires cutanés. Ann Dermatol Venereol. 2015 Jun;142(2):51-7

<sup>11</sup> Leauté-Labrèze C. Hémangiomes infantiles : actualités dans le traitement. Arch Pediatr. 2013 May;20(5):517-22

<sup>12</sup> Dreyfus I, Maza A, Mazereeuw-Hautier J. Quoi de neuf dans les hémangiomes infantiles ? Arch Pediatr. 2013 Jul;20(7):809-16

des cas, pouvant laisser place à des séquelles plus ou moins importantes telles qu'un tissu fibro-adipeux résiduel, des télangiectasies cutanées ou encore des cicatrices.

Dans la grande majorité des cas, les hémangiomes régressent spontanément, sans séquelle, en l'absence de prise en charge thérapeutique. Cependant, dans 10 à 12 % des cas, les hémangiomes peuvent nécessiter un traitement systémique dès la phase proliférative, lorsqu'ils sont associés de complications :<sup>3,10,12,13</sup>

- menaçant le pronostic fonctionnel du nourrisson : concerne essentiellement les formes péri-orificielles (orbitopalpébrale, auriculaire, labiale, pointe du nez), péri mamelonnaire, main et pied) ;
- engageant le pronostic vital, notamment en cas de localisations viscérales : hémangiomes sous-glottiques ou des voies aériennes supérieures pouvant entraîner une détresse respiratoire, insuffisance cardiaque associée à un hémangiome cutané géant ou hépatique ;
- esthétiques : télangiectasies cutanées ou tissu fibro-adipeux résiduel pouvant entraîner des cicatrices permanentes ou une défiguration ;
- ou à risque d'ulcération douloureuse : principale complication, concerne surtout les hémangiomes superficiels du siège (fesse, vulve), des lèvres ou des plis du cou.

Avant l'utilisation du propranolol, lorsqu'un traitement médicamenteux était nécessaire, la prise en charge des patients reposait sur :<sup>1</sup>

- la corticothérapie en première intention (bétaméthasone, prednisone, dexaméthasone, prednisolone, méthylprednisolone), à des doses d'attaque de 2 à 5 mg/kg/j, par voie orale (AMM en France dans « les formes graves des angiomes du nourrisson ») ou par voie systémique ou locale (hors AMM). Toutefois, bien que la corticothérapie arrête la croissance de l'hémangiome, elle en réduit que rarement la taille et est considérée, de fait, comme un traitement de stabilisation, relativement mal toléré.
- la vincristine et l'interféron alpha 2a, aux propriétés anti angiogéniques, utilisés en deuxième intention (hors AMM), en cas d'échec de la corticothérapie ou de pronostic vital engagé. Bien qu'efficaces, ces traitements ne sont plus préconisés dans les hémangiomes infantiles du fait de leur toxicité hématologique et neurologique.

A ce jour, le propranolol par voie orale à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour est recommandé comme traitement de première intention des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant une prise en charge systémique.<sup>14,15,16</sup> HEMANGIOL (propranolol) est le seul traitement à base de propranolol disposant d'une AMM dans cette indication. Dans son avis du 25 juin 2014, la Commission lui a octroyé un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) et a considéré qu'il représentait une alternative aux corticoïdes en première intention dans la prise en charge des hémangiomes infantiles nécessitant un traitement systémique.<sup>1</sup> Sa forme galénique en solution buvable est adaptée aux nourrissons.

Outre les traitements médicamenteux, une prise en charge chirurgicale (excision) peut être proposée dans des indications restreintes, en raison des risques associés. Le laser à colorant pulsé peut également être utilisé.<sup>14</sup>

**Le besoin médical est donc partiellement couvert par le propranolol et les corticoïdes. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments rapidement efficaces et bien tolérés dans l'ensemble des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique.**

<sup>13</sup> Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzeddine K. Infantile haemangioma: part II. Risks, complications and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2011 Nov;25(11):1254–60.

<sup>14</sup> Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019 Jan;143(1):e20183475.

<sup>15</sup> Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):128–40.

<sup>16</sup> Hoeger PH, Harper JL, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. Eur J Pediatr. 2015 Jul;174(7):855–65.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'HEMANGIOL (propranolol) sont les thérapeutiques utilisées chez les nourrissons ayant un hémangiome prolifératif nécessitant un traitement systémique.

### 05.1 Médicaments

HEMANGIOL 3,75 mg/mL, solution buvable (propranolol) est la seule spécialité à base de propranolol disposant d'une AMM dans l'indication des hémangiomes prolifératifs nécessitant un traitement systémique chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois. Dans son avis du 25 juin 2014, la Commission a octroyé à HEMANGIOL (propranolol) un SMR important et une ASMR de niveau III.<sup>1</sup> A noter qu'avant l'obtention de son AMM, le propranolol était déjà utilisé dans la prise en charge de l'hémangiome infantile dans le cadre de préparations magistrales.

Avant l'utilisation du propranolol dans cette indication, la corticothérapie était le traitement de première intention. Les corticoïdes listés ci-dessous disposent d'une AMM par voie orale dans les formes graves d'angiomes du nourrisson. Ils ont fait l'objet d'une évaluation par la Commission et sont retenus comme des CCP d'HEMANGIOL (propranolol). A noter que d'autres voies d'administration systémique (hors AMM) peuvent être utilisées.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non
BETNESOL (bétaméthasone) <i>Sigma-Tau France</i>	Non	« Formes graves des angiomes du nourrisson »	16/05/2018 RI	Important	NC	Oui
CORTANCYL (prednisone) <i>Sanofi-Aventis</i>			21/11/2018 RI			
DECTANCYL (dexaméthasone) <i>Sanofi-Aventis</i>			21/01/2015 RI			
SOLUPRED (prednisolone) <i>Sanofi-Aventis</i>			01/08/2015 RI			
MEDROL (méthylprednisolone) <i>Pfizer</i>			05/10/2016 RI			

\*classe pharmaco-thérapeutique

En l'absence de comparaison directe avec les corticoïdes, la Commission a considéré en 2014 qu'HEMANGIOL (propranolol) était une alternative aux corticoïdes à proposer en première intention dans la prise en charge des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique.<sup>1</sup> Les recommandations européennes et internationales préconisent l'utilisation préférentielle du propranolol par voie orale en première intention.<sup>14,15,16</sup>

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

En raison des risques associés, la chirurgie peut être proposée dans des indications restreintes, notamment en cas de contre-indication ou d'échec au traitement médicamenteux ou en cas de risque de séquelles à long terme.

Le laser à colorant pulsé peut également être utilisé dans l'élimination de certaines tumeurs vasculaires superficielles, en cas d'échec au traitement médicamenteux.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'HEMANGIOL (propranolol) sont les médicaments (corticoïdes) cités dans le tableau.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Informations déclarées par le laboratoire :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population de l'AMM Conditions particulières
Autriche	Oui (non publié) hôpital et ambulatoire	Demande de remboursement individuel possible (pas de code de remboursement)
Belgique	Oui 100% hôpital et ambulatoire	
Bulgarie	Oui 100% hôpital	
Canada	Oui hôpital – Recommandation positive du PCPA. Le taux de remboursement est différent selon les provinces.	
Croatie	Oui 100% hôpital	
République Tchèque	Oui 100% remboursement restreint ambulatoire et hôpital	
Danemark	Oui 100% hôpital et selon modalités standards en ambulatoire	Remboursement individuel
Finlande	Oui 100% hôpital / 40% ambulatoire	
Allemagne	Oui 100%	
Grèce	Oui 100% hôpital et ambulatoire	
Italie	Oui 100%	
Japon	Oui de 70% à 100% selon la catégorie de la population	
Luxembourg	Oui 100% hôpital et ambulatoire	
Pays-Bas	Oui 100% hôpital et ambulatoire	
Norvège	Oui 100% ambulatoire	Remboursement individuel
Portugal	Oui 100% hôpital	
Slovaquie	Oui 100% hôpital et ambulatoire	
Slovénie	Oui 70% hôpital	
Espagne	Oui 100% hôpital et ambulatoire	
Suède	Oui 100%	
Suisse	Oui 100% (non publié)	
USA	Pas de système de remboursement national mais HEMANGIOL est couvert par Medicaid	

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	25 juin 2014 (Primo-inscription)
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 ».
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
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.
Etudes demandées	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.
Population cible	La population cible d'HEMANGIOL peut donc être estimée à 10 000 nourrissons/an.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le nouvel examen d'HEMANGIOL (propranolol) en solution buvable repose sur :

- Une étude de suivi de l'utilisation avec analyse des pratiques de prescription (indication, dose et durée de traitement) et des caractéristiques des patients traités (notamment l'âge des patients à l'instauration du traitement) qui répond à la demande de la Commission exprimée dans son avis du 25 juin 2014 de disposer de données post-inscription (décrite au paragraphe 8.4.1).
- Une étude de cohorte observationnelle descriptive de tolérance réalisée à partir des données du SNIIRAM chez 1 753 enfants âgés de moins de 3 ans ayant été traités entre le 28/07/2014 et le 30/06/2016, dont l'objectif était de décrire la survenue d'événements indésirables cardiovasculaires, respiratoires ou métaboliques dans les conditions réelles d'utilisation d'HEMANGIOL (propranolol) (décrite au paragraphe 8.4.2).
- Une enquête réalisée dans les pharmacies de ville portant sur tous les cas de dispensation d'HEMANGIOL (propranolol) entre le 21/10/2014 et le 31/03/2016, dont les résultats sont résumés dans les données d'utilisation (paragraphe 08.5).
- Deux études cliniques :
  - L'étude clinique de phase II/III (étude V00400SB201), randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, déjà évaluée par la Commission (avis du 25 juin 2014) et dont les conclusions sont rappelées au paragraphe 8.1.1.
  - Une nouvelle étude clinique de phase III (étude V00400SB302), multicentrique, en ouvert, monobras, réalisée en Espagne et en Pologne, dont l'objectif principal était de documenter l'efficacité du propranolol administré pendant au moins 6 mois et jusqu'à l'âge de 12 mois, chez 45 enfants ayant un hémangiome infantile prolifératif à haut risque (décrite au paragraphe 8.1.2).

Les données de l'ATU d'HEMANGIOL (propranolol) déjà évaluées par la Commission sont également rappelées.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des conclusions de la Commission (étude V00400SB201 et données d'ATU)

« 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 96<sup>ème</sup> 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 (57 %) 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 ATU de 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).

#### **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 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 persistante 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 ( $\geq 6$  mois) de fortes doses de corticoïdes à des nourrissons. »**

### 8.1.2 Nouvelles données cliniques : Etude V00400SB302

Référence	Efficacy of propranolol between 6 and 12 months of age in high-risk infantile hemangioma <sup>17</sup>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : étude non enregistrée
Objectif principal de l'étude	Documenter l'efficacité du propranolol administré pendant au moins 6 mois et jusqu'à l'âge de 12 mois chez les enfants ayant un hémangiome infantile à haut risque.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, en ouvert, monobras.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 29 juin 2015 Date de la dernière visite du dernier patient : 21 février 2017 Etude conduite dans 10 centres dans 2 pays (Espagne et Pologne)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Nourrissons âgés de 35 à 150 jours (inclus) à l'inclusion</li> <li>➤ Hémangiome infantile à haut risque en phase proliférative, définis ainsi : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ risque vital ou risque de séquelle fonctionnelle (hémangiome périorbitaire, nasal, labial, laryngotrachéal, ou articulaire),</li> <li>○ risque de défiguration (diamètre <math>&gt; 5</math>cm au niveau de la glabelle, du nez, du philtrum, de la joue, du menton, des lèvres),</li> <li>○ hémangiome ulcéré</li> </ul> </li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hémangiome congénital,</li> <li>➤ Syndrome de Kasabach-Merritt,</li> <li>➤ Syndrome PHACE documenté avec atteinte du système nerveux central,</li> <li>➤ Asthme, bronchospasme, hypoglycémie hypotension, bradycardie, anomalies cardiaques, lésions artérielles, coarctation aortique, phéochromocytome</li> <li>➤ Traitement antérieur de l'hémangiome</li> </ul>
Schéma de l'étude et traitement étudié	<p>Chaque nourrisson était traité pendant 6 mois minimum. En cas de persistance de l'hémangiome au bout de 6 mois de traitement, le propranolol était poursuivi jusqu'au succès thérapeutique ou jusqu'à l'âge de 12 mois. En cas de rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt du propranolol, le traitement était réintroduit jusqu'au succès thérapeutique ou jusqu'à 6 mois maximum. Chaque nourrisson était ensuite suivi jusqu'à 3 mois après la dernière dose de propranolol.</p> <p>Le schéma posologique du propranolol (3 mg/kg/jour) incluait la phase de titration suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ J0 à J6, 1 mg/kg/j</li> <li>➤ J7 à J13, augmentation jusqu'à 2 mg/kg/j</li> <li>➤ J14, augmentation jusqu'à 3 mg/kg/j</li> </ul> <p>Les 6 mois de traitement ont comporté un minimum de 10 visites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Une visite de « sélection » (lorsque c'était possible, cette visite pouvait être réalisée le même jour que celui de l'inclusion).</li> <li>➤ 10 visites au cours de la période d'étude de 24 semaines, commençant par la visite d'inclusion (J0, J7, J14, M1, M2, M3, M4, M5, M6)</li> <li>➤ En cas de poursuite du traitement, une visite tous les 2 mois</li> <li>➤ Pendant le suivi, visites à M1 et M3</li> </ul> <p>En cas de rechute et de retraitement, les visites avaient lieu à J0, J7, J15, M2, M4 et M6.</p>
Critère de jugement principal	<b>Succès thérapeutique évalué par l'investigateur à la fin de la période initiale de traitement.</b> Le succès était défini comme la résolution de l'hémangiome cible et l'absence d'impact fonctionnel lié à cet hémangiome cible à l'issue de la période initiale de traitement

<sup>17</sup> Baselga E, Dembowska-Baginska B, Przewratil P, et al. Efficacy of Propranolol Between 6 and 12 Months of Age in High-Risk Infantile Hemangioma. Pediatrics. 2018 Sep;142(3).

	(6 mois de traitement ou au maximum jusqu'à l'âge de 12 mois de l'enfant). La résolution était définie par la disparition de l'hémangiome cible même si persistance d'un degré minimal de télangiectasies, érythème, épaissement cutané, œdème tissulaire et /ou minime composante palpable, quel que soit la présence de séquelles (décoloration maculaire et/ou changement de texture, changement marqué de texture, changement marqué de texture tissulaire avec ou sans distorsion des repères anatomiques ou des contours de la peau). Les patients se retirant de l'étude pour inefficacité ou évènement indésirable menant à l'interruption du traitement étaient considérés comme des échecs thérapeutiques.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<u>Principaux critères de jugement secondaires exploratoires</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Succès du traitement à 6 mois et à chaque visite ;</li> <li>➤ Durée de traitement entre inclusion et succès ;</li> <li>➤ Nécessité de reprendre ou non le traitement ;</li> <li>➤ Qualité de vie : questionnaires SF-36 (short form 36) et HFB (haemangioma family burden) ;</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 45 patients, basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Critère de jugement principal : succès à 6 mois</li> <li>➤ Taux de succès attendu de 60 % (atteint dans l'étude pivotale)</li> <li>➤ Risque alpha (test bilatéral) : 0,05</li> <li>➤ Demi-largeur de l'intervalle de confiance du taux de succès de 15 % (la limite inférieure de l'intervalle serait supérieure à 45 %, taux supérieur au taux de succès en l'absence de traitement)</li> <li>➤ Proportion de sorties d'étude : 10 %</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La population d'analyse pour les critères d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance correspondait aux patients ayant reçu au moins une dose de propranolol.</p> <p>Les résultats étaient uniquement descriptifs. Aucun test statistique n'a été effectué. Les données manquantes ont été traitées selon la technique du LOCF « last observation carried forward », considérant la dernière observation de chaque patient comme son résultat définitif. La durée jusqu'au succès ou à l'amélioration a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.</p>

## Résultats :

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 45 nourrissons ont reçu une dose de propranolol et ont été inclus dans la population d'analyse. Parmi eux, 96 % ont terminé la période de traitement et 76 % ont été inclus dans la période de suivi. Une minorité de patients (18 %) a été retraité.

Les nourrissons étaient majoritairement des filles (73 %). L'âge moyen au début du traitement était de 3 mois (92 jours +/- 38 jours). L'hémangiome était principalement focal (62 %), avec une localisation prédominante au niveau du visage (78 %). Parmi les hémangiomes à haut risque, 64 % étaient à risque d'impact fonctionnel ou impact fonctionnel avéré, 60 % des nourrissons avaient un hémangiome défigurant, 13 % avaient un hémangiome ulcétré et un nourrisson (2 %) avait un risque vital.

### ► Critères de jugement

Cette étude étant non comparative, les résultats sont exploratoires et présentés à titre indicatif. Ils ne permettent pas d'apporter la démonstration du bénéfice du propanolol par rapport aux alternatives disponibles.

Le succès thérapeutique a été obtenu chez 76 % des nourrissons, IC<sub>95%</sub> [62 % – 86 %], à la fin de la période initiale de traitement.

Concernant l'évaluation des autres critères :

➤ Succès du traitement à 6 mois et à chaque visite :

- Après 6 mois de traitement, 47 % (21/45) des patients (IC<sub>95%</sub> : [33 % - 62 %]) ont été en succès thérapeutique. Un patient a arrêté le traitement prématurément et les 23/45 autres ont continué le traitement au-delà des 6 mois. La poursuite du traitement au-delà de 6 mois jusqu'au succès thérapeutique ou jusqu'à 12 mois d'âge a permis à 13/45 patients supplémentaires d'atteindre le succès, soit un total de 34/45 patients (76 %).

- Le succès à 2, 3, 4 et 5 mois de traitement a été atteint chez respectivement 2 %, 4 % 13 % et 24 % des patients.
- Durée du traitement entre l'inclusion et le succès :
  - Les patients ayant atteint le succès thérapeutique (N=34) à l'issue de la période initiale de traitement étaient suivis pendant 3 mois sans traitement afin de vérifier la persistance du succès ou la rechute. A l'issue de la période de suivi de 3 mois, 68 % des patients (23/34) présentaient un succès thérapeutique persistant et 32 % (11/34) avaient une rechute.
  - Parmi les patients ayant atteint le succès thérapeutique dans les 6 premiers mois de traitement (N=21), 62 % (13/21) avaient un succès persistant à l'issue du suivi.
  - La durée médiane de traitement nécessaire pour obtenir le succès persistant était de 8 mois (246 jours, IC<sub>95%</sub> : [184 – 303]).
- Reprise du traitement :
  - Parmi les patients ayant atteint le succès thérapeutique (N=34) à l'issue de la période initiale de traitement, 76 % (26/34) n'ont pas nécessité de reprise du traitement selon les investigateurs. Seuls 8 patients (24 %) ont repris le traitement. A l'issue de la période de retraitement, 7 patients sur 8 (88 %) ont atteint le succès thérapeutique.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue au cours de l'étude pivot 201.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude 302 à l'aide de 2 questionnaires. S'agissant d'une étude monobras, en ouvert et d'un critère exploratoire, aucun résultat robuste ne peut être retenu sur ce critère.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### *8.3.1.1 Rappel des données de tolérance déjà évaluées par la Commission (étude V00400SB201 et données d'ATU)*

Les conclusions de la Commission avaient été les suivantes :

##### **« 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. »

#### *8.3.1.2 Nouvelles données de tolérance : Etude V00400SB302*

La durée initiale de traitement prévue dans l'étude était au minimum de 6 mois et pouvait durer jusqu'à l'âge de 12 mois. La durée moyenne initiale de traitement a été de 224 jours (+/- 57 jours), soit 7,4 mois. Chez les patients ayant nécessité une reprise du traitement, la durée moyenne de traitement supplémentaire a été de 154 jours (+/- 45 jours), soit 5,1 mois. La durée totale de traitement pouvait s'étendre de 6 mois à 17 mois (11 mois de traitement initial + 6 mois de retraitement). La durée moyenne totale a été de 251 jours (+/- 81 jours) soit 8,3 mois.

Au total, 273 événements indésirables (EI) ont été observés chez 38/45 patients (85 %), dont 233 considérés comme liés au traitement. Les EI les plus fréquents (> 15 %) ont été la bronchite (24 %),

la fièvre (22 %), la conjonctivite (20 %), la nasopharyngite (20 %), les infections respiratoires hautes (20 %), la bradycardie (18 %) et les douleurs dentaires (16 %).

Un EI sévère a été observé chez un seul patient et n'a pas été considéré comme lié au traitement ; il s'agit d'une hernie inguinale avec chirurgie laparoscopique.

Par ailleurs, 20 % des patients (9/45) ont eu un EI grave. Il s'agissait de 2 étouffements, 2 bronchites, une insuffisance respiratoire, une infection respiratoire haute, une hernie inguinale, une bronchiolite avec pneumonie et bronchospasme et un cas d'hémangiome ulcéreux et douloureux avec déshydratation et somnolence. Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

Enfin, 38 % des patients (17/45) ont interrompu le traitement pour cause d'EI, dont 5 EI graves (une bronchite, une bronchiolite, une pneumonie, une insuffisance respiratoire et une infection respiratoire haute). Aucun de ces arrêts n'a été définitif.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

#### PGR d'HEMANGIOL (propranolol) (version 4.0 en date du 28/11/19)

<b>Risques importants identifiés</b>	- Hypoglycémie associée à des convulsions - Bronchospasme et réactions d'hyperréactivité bronchique
<b>Risques importants potentiels</b>	- Risque potentiel d'erreur d'administration
<b>Informations manquantes</b>	- Effets à long terme (notamment sur la croissance)

Depuis le précédent avis de la Commission en date du 25 juin 2014, le risque d'hypoglycémie associée à des convulsions a été ajouté au PGR comme un risque important identifié. En effet, 17 cas d'hypoglycémie graves ont été observés lors du PSUR d'avril 2017 à avril 2018, dont 4 cas associés à des convulsions et 34 cas d'hypoglycémie graves supplémentaires ont été documentés dans le dernier PSUR d'avril 2018 à avril 2019, dont 15 étaient associés à des convulsions ou une encéphalopathie. Le risque de bronchospasme et de réactions d'hyperréactivité bronchique a également été ajouté au PGR. Cette mesure est renforcée dans le RCP avec la nécessité d'interrompre définitivement le traitement en cas de bronchospasme isolé ou de récidive d'infection des voies respiratoires inférieures associée à une dyspnée avec sibilants.

Les risques importants identifiés de « bradycardie », « hypotension », « hypokaliémie en cas d'hémangiomes infantiles ulcérés importants » et « temps de conduction auriculoventriculaire prolongé ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire » qui avaient été ajoutés au PGR ont été retirés suite aux résultats des études post inscription. De même, les informations manquantes « usage hors AMM » et « posologie et traitement des enfants prématurés traités avant l'âge corrigé de 5 semaines » ainsi que les risques importants potentiels suivants : « complications cérébro-vasculaires en cas de syndrome PHACE avec atteinte du système nerveux central » et « interaction médicamenteuse avec des agents anesthésiques » ont également été retirés du PGR.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Depuis la précédente évaluation d'HEMANGIOL (propranolol) par la Commission le 25 juin 2014, 7 nouveaux PSUR ont couvert la période du 23 avril 2014 au 23 avril 2019. Le prochain PSUR est prévu pour avril 2021.

Le signal sur le reflux gastro-œsophagien détecté en janvier 2016 a été clos lors du PSUR couvrant la période d'avril 2017 à avril 2018, faute d'éléments permettant d'établir l'imputabilité d'HEMANGIOL (propranolol).

Par ailleurs, deux nouveaux signaux font l'objet d'un suivi et d'une évaluation en cours :

- Le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) : signal détecté en février 2016 au Canada.  
Les facteurs de risques d'hémangiome infantile comme la prématurité, le faible poids de

naissance ou une naissance multiple sont également des facteurs de risque du SMSN (incidence de 0,16 pour 1000 nourrissons atteints d'hémangiome infantile versus 0,30 pour 1000 naissances dans la population générale). Ce signal reste à surveiller par le biais des activités de pharmacovigilance de routine.

- Le psoriasis / érythème fessier du nourrisson : signal détecté entre avril et octobre 2017. Depuis la commercialisation, un total de 7 cas de dermatite psoriasiforme / psoriasis, dont 2 graves, ont été rapportés chez des patients traités par HEMANGIOL (propranolol). Les nourrissons avaient entre 1 et 18 mois et la réaction était limitée à la zone du siège. Le RCP a été mis à jour (version de janvier 2019) de manière à intégrer le risque de « dermatite psoriasiforme » (fréquence inconnue) et d' « érythème fessier » (fréquent) dans la section 4.8. Le risque de psoriasis lié à la prise de béta bloquants est un risque connu dans la littérature chez l'adulte.

Enfin, les risques importants identifiés ou potentiels suivants mentionnés dans la version antérieure du PGR (version 3.0 correspondant au dernier PSUR d'avril 2018 à avril 2019) font également l'objet d'un suivi de pharmacovigilance :

- Risques importants identifiés : hypoglycémie associée à des convulsions, bronchospasme et réactions d'hyperréactivité bronchique, bradycardie, hypotension, hypokaliémie en cas d'hémangiomes infantiles ulcérés importants et temps de conduction auriculoventriculaire prolongé ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire ;
- Risques importants potentiels : complications cérébro-vasculaires en cas de syndrome PHACE avec atteinte du système nerveux central et interaction médicamenteuse avec des agents anesthésiques et risque potentiel d'erreur d'administration.

### 8.3.4 Données issues du RCP

#### Section 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### « Syndrome PHACE

Les données de sécurité concernant l'utilisation du propranolol chez les patients atteints de syndrome PHACE sont très limitées. Le propranolol peut accroître le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de syndrome PHACE avec des anomalies cérébrovasculaires sévères en réduisant la pression artérielle et en diminuant l'écoulement sanguin des vaisseaux occlus, rétrécis ou sténosés. Les enfants qui présentent un hémangiome infantile facial étendu doivent faire l'objet d'investigations approfondies pour rechercher une éventuelle artériopathie associée à un syndrome PHACE, par angiographie par résonance magnétique de la tête et du cou et par imagerie cardiaque pour visualiser la crosse aortique, avant d'envisager un traitement par le propranolol. Il convient de consulter un spécialiste. »

#### Section 4.8 : Effets indésirables

##### « Résumé du profil de tolérance :

Dans les essais cliniques conduits dans les hémangiomes infantiles prolifératifs, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités par HEMANGIOL ont été des troubles du sommeil (16,7%), des infections respiratoires majorées telles que bronchite et bronchiolite associées à une toux et une fièvre, des diarrhées (16,5%) et des vomissements (11,5%). Globalement, les effets indésirables rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature ont été des hypoglycémies (et les événements associés tels que des crises convulsives hypoglycémiques) et des infections respiratoires majorées associées à une détresse respiratoire. »

[...]

##### « Description d'effets indésirables sélectionnés :

Concernant les infections des voies respiratoires inférieures telles que la bronchite ou la bronchiolite, une aggravation des symptômes (y compris de bronchospasme) a été observée chez des patients

traités par HEMANGIOL en raison de l'effet broncho constricteur du propranolol. Ces effets ont dans de rares cas conduit à l'arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.4).

Les troubles du sommeil recouvrent l'insomnie, un sommeil de mauvaise qualité et l'hypersomnie. Les autres affections du système nerveux central ont principalement été observées en début de traitement.

Des diarrhées ont été fréquemment rapportées sans être systématiquement associées à une maladie gastro-intestinale infectieuse. La survenue de diarrhées semble dose-dépendante entre 1 et 3 mg/kg/jour. Aucun cas n'a été d'intensité sévère et n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Les événements cardiovasculaires rapportés au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Lors des 4 heures de surveillance cardiovasculaire réalisée pendant les jours de titration, une diminution de la fréquence cardiaque (d'environ 7 bpm) et de la pression artérielle systolique (< 3 mm Hg) a été observée après l'administration du médicament. Un cas de bloc cardiaque auriculoventriculaire du second degré chez un patient avec des troubles de la conduction sous-jacents a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Des cas isolés de bradycardie symptomatique et d'hypotension artérielle ont été rapportés dans la littérature.

Les baisses de la glycémie observées au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Toutefois, plusieurs cas d'hypoglycémie associée à une crise convulsive hypoglycémique ont été rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature, notamment en cas de jeûne lors d'une maladie concomitante (voir rubrique 4.4).

Le traitement concomitant par corticoïdes systémiques peut majorer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Une hyperkaliémie a été rapportée dans la littérature chez quelques patients avec un hémangiome ulcéreux étendu (voir rubrique 4.4). »

## 08.4 Données relatives aux études post inscription

### 8.4.1 Etude d'utilisation du médicament (DUS)

#### **Méthode :**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, réalisée en France dans les services hospitaliers pédiatriques, qui répond à la fois à la demande de l'EMA et à celle de la Commission. Les patients ont été inclus entre le 21 octobre 2014 (date de la première dispensation d'HEMANGIOL (propranolol)) et le 31 mars 2016. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'utilisation d'HEMANGIOL (propranolol) en conditions réelles d'utilisation en France (incluant les usages hors AMM), sur une période de suivi de 6 mois minimum. Le critère de jugement principal était l'utilisation hors AMM, définie par des différences entre l'AMM et l'usage réel sur l'indication du traitement, la dose initiale prescrite et le processus de titration, la durée du traitement, l'âge du patient à l'instauration du traitement et l'utilisation chez les patients ayant des antécédents cardiaques.

L'étude était à visée descriptive. La taille de l'échantillon a été calculée à partir d'hypothèses faites sur un usage hors AMM compris entre 10 % à 30 % et un risque d'erreur de 5 % et a été estimée à 300 patients. Un échantillonnage stratifié a été utilisé afin d'inclure les 20 centres ayant le plus grand nombre de patients ( $\geq 9$  patients) et de sélectionner 20 centres parmi les centres restants (< 9 patients) de manière aléatoire.

#### **Résultats :**

##### **D Caractéristiques des patients inclus**

Au total, 273 patients ont été inclus dans l'étude. Les données de suivi étaient disponibles pour 90 % d'entre eux (247 patients).

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 3. La majorité (80 %) était de sexe féminin, de poids moyen 6 kg. L'âge médian des nourrissons à l'instauration du traitement était de 3,5 mois ; 3 % des nourrissons étaient âgés de moins de 5 semaines et 16 % avaient plus de 6 mois (hors AMM). Une minorité d'entre eux était née prématurément (18 %), à 34 semaines d'aménorrhée en moyenne. Environ un tiers des patients (37 %) avait un antécédent médical. Il s'agissait de

bronchiolite (5 %), reflux gastro-œsophagien (5 %), grossesse gémellaire (3 %), détresse respiratoire (3 %) et ictere (2 %).

Les caractéristiques de l'hémangiome étaient les suivantes : mixte chez 44 % des patients, superficiel chez 37 % et profond chez 19 %. Par ailleurs, l'hémangiome était de forme focale chez 64 % des patients, multifocale ou diffuse chez 25 % et segmentaire chez 12 %, majoritairement localisé au niveau de la tête (78 %). La localisation au niveau du corps et des viscères concernait respectivement 23 % et moins de 1 % des patients. La taille était supérieure à 3 cm chez 38 % des patients, entre 1 et 3 cm chez 53 % et inférieure à 1 cm chez 8 % des patients.

### ► Traitement reçu

Le motif principal (82 %) de prescription d'HEMANGIOL (propranolol) était l'hémangiome avec un risque esthétique majeur (défiguration permanente ou cicatrice) : soit seul (32 %), soit associé à un risque fonctionnel (31 %), ulcéreux (8 %), aux deux (3 %) ou à une autre raison (6 %).

Le deuxième motif de prescription a été un hémangiome exposant le patient à un risque fonctionnel (42 %) : soit seul (4 %), soit associé à un risque esthétique majeur (31 %), une ulcération (2 %) ou aux deux (3 %). Les hémangiomes ulcéreux étaient le motif de prescription chez 24 % des patients, dont 9 % avec un risque d'ulcération isolé. Enfin, seuls 4 patients (1,5 %) ont été traités pour un hémangiome menaçant le pronostic vital, toujours associé à un risque fonctionnel ou esthétique majeur.

La dose moyenne d'HEMANGIOL (propranolol) lors de la première administration était de  $1,1 \pm 0,4$  mg/kg/jour, donc proche de la dose initiale recommandée (1 mg/kg/jour). La procédure de titration a été respectée chez la majorité des patients (94 %) ; les trois quarts d'entre eux (74 %) ont eu 2 modifications de dose, conformément au RCP. La posologie moyenne d'entretien a été de  $2,7 \pm 0,5$  mg/kg/jour et n'a pas dépassé 3 mg/kg/jour.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus et traitement reçu dans l'étude DUS**

	Centres ayant inclus < 9 patients (N=93)	Centres ayant inclus ≥ 9 patients (N=180)	Total (N=273)
<b>Sexe</b>			
Féminin	75 (80,6%)	144 (80,0%)	219 (80,2%)
<b>Age (semaines) à l'instauration de traitement (non corrigé pour la prématunité)</b>			
Moyenne (Déviation standard)	18,8 (21,2)	20,8 (26,1)	20,1 (24,5)
Médiane (Min – Max)	14,3 (0,3 – 192, 7)	15,4 (2,3 – 249,7)	15,4 (0,3 – 249,7)
[0-4] semaines	3 (3.2%)	3 (1.7%)	6 (2.2%)
[4-5] semaines	0	2 (1.1%)	2 (0.7%)
[5 semaines à 6 mois]	77 (82.8%)	144 (80.0%)	221 (81.0%)
[6-9] mois	9 (9.7%)	19 (10.6%)	28 (10.3%)
[9-12] mois	2 (2.2%)	7 (3.9%)	9 (3.3%)
≥ 1 an	2 (2.2%)	5 (2.8%)	7 (2.6%)
<b>Naissance prématuée ?</b>			
Donnée manquante	0	6	6
Non	77 (82,8%)	143 (82,2%)	220 (82,4%)
Oui	16 (17,2%)	31 (17,8%)	47 (17,6%)
<b>Nombre de semaines d'aménorrhée à la naissance</b>			
Nombre (taux de réponse)	16 /16 (100%)	30/31 (96,8%)	46/47 (97,9%)
Moyenne (écart type)	33,6 (2,9)	34,6 (2,7)	34,2 (2,8)
Médiane (Min – Max)	34,0 (28 – 37)	35,5 (27 – 37)	35 (27 – 37)
<b>Poids (kg) du patient lors de la première administration d'HEMANGIOL</b>			
Nombre (taux de réponse)	90/93 (96,8%)	161/180 (89,4%)	251/273 (91,9%)
Moyenne (écart type)	6,12 (1,74)	6,21 (1,90)	6,18 (1,85)
Médiane (Min – Max)	5,94 (1,77 – 12,9)	5,90 (2,77 – 16,0)	5,90 (1,77 – 16,0)

	<b>Centres ayant inclus &lt; 9 patients (N=93)</b>	<b>Centres ayant inclus ≥ 9 patients (N=180)</b>	<b>Total (N=273)</b>
<b>Type d'hémangiome</b>			
Donnée manquante	1	26	27
Superficiel	33 (35,9%)	57 (37,0%)	90 (36,6%)
Profond	20 (21,7%)	27 (17,5%)	47 (19,1%)
Mixte	39 (42,4%)	70 (45,5%)	109 (44,3%)
<b>Forme d'hémangiome</b>			
Donnée manquante	0	21	21
Focal	59 (63,4%)	101 (63,5%)	160 (63,5%)
Multifocal ou diffus	25 (26,9%)	37 (23,3%)	62 (24,6%)
Segmentaire	9 (9,7%)	21 (13,2%)	30 (11,9%)
<b>Pour quelle raison le patient a-t-il été traité par HEMANGIOL (à partir du dossier médical) ? (Plusieurs réponses possibles)</b>			
HI menaçant le pronostic vital	2 (2,2%)	2 (1,1%)	4 (1,5%)
HI à risque fonctionnel	35 (37,6%)	78 (43,6%)	113 (41,5%)
HI à risque esthétique majeur	76 (81,7%)	146 (81,6%)	222 (81,6%)
HI ulcéré	22 (23,7%)	44 (24,4%)	66 (24,2%)
Autre raison	3 (3,2%)	21 (11,7%)	24 (8,8%)
<b>Pour quelle raison le patient a-t-il été traité par HEMANGIOL (à partir du dossier médical) ? – combinaisons</b>			
HI à risque esthétique majeur	34 (36,6%)	53 (29 %)	87 (31,9%)
HI à risque fonctionnel / HI à risque esthétique majeur	27 (29,0%)	56 (31,1%)	83 (30,4%)
HI ulcéré	10 (10,8%)	16 (8,9%)	26 (9,5%)
HI à risque esthétique majeur / HI ulcéré	11 (11,8%)	14 (7,8%)	25 (9,2%)
HI à risque esthétique majeur / Autre raison	3 (3,2%)	12 (6,7%)	15 (5,5%)
HI à risque fonctionnel	5 (5,4%)	7 (3,9%)	12 (4,4%)
HI à risque fonctionnel / HI à risque esthétique majeur / HI ulcéré	0	8 (4,4%)	8 (2,9%)
HI à risque fonctionnel / HI ulcéré	1 (1,1%)	3 (1,7%)	4 (1,5%)
Autre raison	0	4 (2,2%)	4 (1,5%)
HI ulcéré /Autre raison	0	3 (1,7%)	3 (1,1%)
HI à risque fonctionnel / HI à risque esthétique majeur / Autre raison	0	2 (1,1%)	2 (0,7%)
HI menaçant le pronostic vital / HI à risque fonctionnel	1 (1,1%)	1 (0,6%)	2 (0,7%)
HI menaçant le pronostic vital / HI à risque fonctionnel / HI à risque esthétique majeur	1 (1,1%)	1 (0,6%)	2 (0,7%)
<b>Dose d'HEMANGIOL à la première administration en mg/kg/jour</b>			
Nombre (taux de réponse)	93/93 (100%)	171/180 (95,0%)	264/273 (96,7%)
Moyenne (écart type)	1,0 (0,2)	1,2 (0,4)	1,1 (0,4)
Médiane (Min – Max)	1,0 (0,6 – 2,0)	1,0 (0,5 – 3,0)	1,0 (0,5 – 3,0)
<b>Procédure de titration</b>			
Données manquantes	0	8	8
Non	3 (3,2%)	12 (7,0%)	15 (5,7%)
Oui	90 (96,8%)	160 (93,0%)	250 (94,3%)
Si oui, nombre de modifications de posologie			

	Centres ayant inclus < 9 patients (N=93)	Centres ayant inclus ≥ 9 patients (N=180)	Total (N=273)
Moyenne (écart type)	1,9 (0,5)	1,8 (0,5)	1,8 (0,5)
Médiane (Min – Max)	2 (1 – 4)	2 (1 – 3)	2 (1 – 4)
1	14 (15,6%)	43 (26,9%)	57 (22,8%)
2	73 (81,1%)	111 (69,4%)	184 (73,6%)
3	2 (2,2%)	6 (3,8%)	8 (3,2%)
4	1 (1,1%)	0	1 (0,4%)
<b>Posologie d'entretien</b>			
Nombre (taux de réponse)	93 (100.0%)	173 (96.1%)	266 (97.4%)
Moyenne (écart type)	2,8 (0,4)	2,7 (0,5)	2,7 (0,5)
Médiane (Min – Max)	3,0 (1,0 – 3,0)	3,0 (1,0 – 3,0)	3,0 (1,0 – 3,0)

#### ► Arrêts de traitement

Au total, 45 % des patients ont eu au moins un arrêt temporaire de traitement, d'une durée moyenne de 3,5 semaines pour la première interruption. La durée moyenne entre l'instauration et le premier arrêt était de 18 ± 17 semaines. Chez les patients ayant arrêté le traitement de façon définitive, la durée médiane du traitement a été de 7,8 mois (min-max : 2,0 – 26,9). La raison principale des arrêts de traitement était l'efficacité dans 90 % des cas. Les autres raisons étaient un manque d'efficacité (4 %), un événement indésirable (3 %) ou une contre-indication survenue pendant le traitement (2 % ; asthme, toux chronique, bronchiolite à répétition).

Les 6 patients ayant définitivement arrêté le traitement en raison d'un EI ont présenté un total de 9 EI : 3 toux, 1 rétention de souffle, 1 bronchite, 1 reflux gastro-œsophagien, 1 rhinite, 1 problème de sommeil et 1 EI non défini.

#### ► Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'utilisation hors AMM d'HEMANGIOL définie par :

- l'indication du traitement : le pourcentage de patients traités pour une indication hors AMM a été estimé à 6 %, IC<sub>95%</sub> : [3 % – 9 %].
- la dose prescrite et processus de titration : l'utilisation hors AMM en termes de procédure de titration et de dosage a été estimée respectivement à 7 %, IC<sub>95%</sub> : [4 % – 10 %] (absence de procédure de titration) et 24 %, IC<sub>95%</sub> : [19 % – 30 %] (dose inférieure à la dose d'entretien recommandée). Aucune dose thérapeutique supérieure à la dose recommandée de 3 mg/kg/jour n'a été observée.
- la durée du traitement : une utilisation majoritairement hors AMM a été observée en termes de durée de traitement (76 %, IC<sub>95%</sub> : [70 % – 81 %]). La durée médiane du traitement a été de 7,8 mois (incluant les arrêts temporaires de traitement) versus 6 mois dans le RCP.
- l'âge du patient à l'instauration du traitement : le pourcentage de patients pour lesquels le traitement a été initié à un âge non conforme au RCP (< 5 semaines ou > 5 mois), corrigé pour tenir compte de la prématurité, a été estimé à 27 %, IC<sub>95%</sub> : [22 % – 33 %].
- l'utilisation chez les patients ayant des antécédents cardiaques : le pourcentage de patients présentant un antécédent cardiaque contre indiqué à l'instauration du traitement a été estimé à 1,5 %, IC<sub>95%</sub> : [0,4 % – 3,7 %].

#### ► Critères de jugement secondaires

L'objectif secondaire était de déterminer l'impact des mesures de minimisation de risques en analysant les événements indésirables d'intérêt. Sur les 267 patients inclus dans la population de tolérance, 156 (58 %) ont présenté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents (> 5 %) étaient la toux (28 %), les troubles du sommeil (26 %), la diarrhée (13 %), la respiration sifflante (8 %), la perte d'appétit (7 %) et la respiration rapide ou difficile (7 %).

L'évaluation des mesures de minimisation de risques était fondée sur l'analyse des EI d'intérêt, c'est-à-dire lié à un risque listé dans le plan de gestion de risque en vigueur au moment de la réalisation de l'étude. Au total, un EI d'intérêt a été observé chez 19 patients : bradycardie (1 patient, 0,4 %), bronchospasme (10 patients, 3,7 %), hypotension artérielle (3 patients, 1,1 %), hypoglycémie (2 patients, 0,7 %) et d'hyperkaliémie (1 patient, 0,4 %), anomalie dans le développement psychomoteur (2 patients, 0,7 %).

Enfin, une erreur d'administration a été observée chez 6 patients (2,3 %), sans être associée à un événement indésirable.

#### 8.4.2 Etude observationnelle du SNIIRAM<sup>18</sup>

Une étude de cohorte observationnelle descriptive a été réalisée à partir des données du SNIIRAM (Système National Inter-régime de l'Assurance maladie) **chez 1 753 enfants** âgés de moins de 3 ans ayant reçu au moins deux dispersions d'HEMANGIOL (propranolol) entre le 28/07/2014 et le 30/06/2016 pour leur hémangiome.

L'objectif de l'étude était de décrire la survenue d'événements indésirables cardiovasculaires (troubles de la conduction, bradycardie ou hypotension), respiratoires (hyper réactivité bronchique et bronchospasme) ou métaboliques (hypoglycémies ou hyperkaliémie) dans les conditions réelles d'utilisation d'HEMANGIOL (propranolol). Un ratio de morbidité standardisée (SMR, standardized morbidity ratio) a été calculé en utilisant un échantillon représentatif d'enfants du même âge, n'ayant pas été exposé au traitement et recruté par tirage au sort.

L'âge médian à l'instauration du traitement était de 5 mois ; l'âge d'instauration recommandé n'était pas respecté chez 35 % des patients et seuls 15 patients (0,8 %) avaient un âge inférieur à 5 semaines. Il s'agissait d'un traitement de première intention, seuls 6 % des patients avaient eu du timolol collyre avant l'instauration d'HEMANGIOL (propranolol). Sur les 1753 nourrissons, 1484 n'avaient pas de comorbidité et 269 avaient des antécédents d'intérêt (133 maladies cardiovasculaires, essentiellement cardiopathies congénitales, 49 maladies respiratoires et 139 troubles métaboliques ; 46 patients avaient plus d'un antécédent).

Chez les enfants sans comorbidité, une augmentation du risque d'affections respiratoires (n=51) et notamment de bronchiolites à l'hôpital (n=38) a été observée sous traitement par HEMANGIOL (propranolol) par rapport à l'échantillon de référence (SMR = 1,7 ; IC<sub>95%</sub> : 1,2 – 2,1).

Par ailleurs, chez les enfants ayant une cardiopathie congénitale identifiée, une incidence plus importante d'événements cardiovasculaires a été observée sous traitement par HEMANGIOL (propranolol) (n=11/133) versus échantillon de référence (SMR = 6,0 ; IC<sub>95%</sub> : 2,5 – 9,6). Ce surrisque cardiovasculaire a été particulièrement élevé en ce qui concerne les troubles de la conduction (SMR = 19 ; IC<sub>95%</sub> : 6,6 – 31,5).

### 08.5 Données d'utilisation

Selon les données GERS de décembre 2019, les ventes annuelles d'HEMANGIOL 3,75 mg/mL solution buvable (propranolol) représentent 17 000 flacons.

Par ailleurs, une enquête transversale descriptive a été réalisée auprès des pharmacies de ville, incluant les nourrissons ayant reçu une dispensation d'HEMANGIOL (propranolol) entre le 31/10/2014 et le 31/03/2016. Au total, 325 pharmacies ont participé à l'étude, colligeant 254 cas de dispensation. Le primo prescripteur était un pédiatre dans 47 % des cas, un dermatologue dans 39 % et un cardiologue dans 4 %. La prescription était issue du milieu hospitalier dans 92 % des cas.

### 08.6 Résumé & discussion

Le nouvel examen d'HEMANGIOL 3,75 mg/mL, solution buvable (propranolol) dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique chez les nourrissons âgés de 5 semaines à 5 mois fait suite au dépôt des résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission dans son avis du 25 juin 2014 et à l'examen des nouvelles données fournies à l'appui de sa demande de renouvellement d'inscription. Dans sa précédente évaluation, la Commission avait octroyé à HEMANGIOL (propranolol) un SMR important et une ASMR de niveau III dans la prise en charge de l'hémangiome prolifératif nécessitant un traitement systémique.

<sup>18</sup> Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, et al. Safety of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. Pediatrics. 2018 Jun;141(6). HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis définitif

A noter que dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR), l'EMA avait également demandé la réalisation d'une étude de suivi de l'utilisation hors AMM d'HEMANGIOL (propranolol), renseignant notamment l'âge des patients à l'instauration du traitement, les doses et durées de traitement, la prématureté des nourrissons et les erreurs d'administration.

#### ► **Données cliniques déjà évaluées par la Commission (efficacité et tolérance)**

L'efficacité d'HEMANGIOL (propranolol) à la dose de 3 mg/kg/j pendant 6 mois a été évaluée versus placebo lors d'une étude clinique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, à l'origine de l'AMM pédiatrique et déjà évaluée par la Commission. Cette étude a démontré la supériorité d'HEMANGIOL (propranolol) versus placebo en termes de résolution complète ou presque complète de l'hémangiome après 24 semaines de traitement (60 % de succès thérapeutique versus 4 %), chez 156 nourrissons ayant un hémangiome prolifératif nécessitant un traitement systémique. En raison du choix du placebo comme comparateur, les formes les plus sévères d'hémangiome infantile n'ont pas été incluses, ne permettant pas de transposer les résultats de l'étude à la population de l'AMM. Les seules données disponibles chez des patients avec hémangiome sévère représentatifs de la population à traiter sont issues de l'analyse descriptive des données issues de l'ATU de cohorte.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée, la rhinopharyngite, la fièvre, la bronchite, la toux et l'infection des voies aériennes supérieures. Parmi les 33 événements indésirables graves observés chez 6 % des patients, on peut noter une bronchite obstructive, un bloc auriculo ventriculaire de 2<sup>e</sup> degré chez un patient ayant une pathologie cardiaque préexistante et une bradycardie. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

#### ► **Nouvelles données cliniques (efficacité et tolérance)**

Une seule nouvelle étude clinique non comparative a été déposée par le laboratoire. Elle a inclus 45 nourrissons ayant un hémangiome infantile prolifératif à haut risque. Il s'agissait majoritairement de filles (73 %), d'âge moyen au début du traitement 3 mois.

Il est à noter que la population recrutée dans cette étude était plus sévère que celle de l'étude pivotale et conforme à l'indication de l'AMM d'HEMANGIOL (propranolol). L'hémangiome était principalement focal (62 %), avec une localisation prédominante au niveau du visage (78 %). Parmi les hémangiomes à haut risque, 64 % étaient à risque fonctionnel, 60 % des nourrissons avaient un hémangiome défigurant, 13 % avaient un hémangiome ulcéreux et un nourrisson avait un risque vital. Elle a suggéré le succès thérapeutique (résolution de l'hémangiome) chez 76 % des nourrissons (IC<sub>95%</sub> [62 % – 86 %]) à la fin de la période initiale de traitement (6 mois de traitement ou jusqu'à 12 mois d'âge), dont 47 % de succès (IC<sub>95%</sub> : [33 % - 62 %]) à l'issue des 6 mois de traitement.

Concernant les données de tolérance, 273 événements indésirables ont été observés chez 85 % des patients, dont 233 considérés comme liés au traitement. Les EI les plus fréquents (> 15 %) ont été la bronchite, la fièvre, la conjonctivite, la nasopharyngite, les infections respiratoires hautes, la bradycardie et les douleurs dentaires. Par ailleurs, 20 % des patients (9/45) ont présenté un EI grave. Il s'agissait de 2 étouffements, 2 bronchites, une insuffisance respiratoire, une infection respiratoire haute, une hernie inguinale, une bronchiolite avec pneumonie et bronchospasme et un cas d'hémangiome ulcéreux et douloureux avec déshydratation et somnolence. Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

#### ► **Données d'utilisation**

##### - **Etude d'utilisation du médicament :**

L'étude post inscription réalisée par le laboratoire à la demande de l'EMA, d'une part, dans le cadre du plan de gestion de risque d'HEMANGIOL (propranolol), et de la Commission, d'autre part, dans le cadre d'un suivi de bon usage, est une étude de cohorte hospitalière, rétrospective, multicentrique, réalisée en France, entre le 21 octobre 2014 et le 31 mars 2016. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'utilisation d'HEMANGIOL (propranolol) en conditions réelles d'utilisation en France, incluant son utilisation hors AMM. Parmi les 273 patients analysés, 247 ont pu avoir un suivi de 6 mois ou jusqu'à arrêt définitif du traitement. Les nourrissons inclus étaient majoritairement de sexe féminin (80 %) et avaient en moyenne 3,5 mois à l'instauration du traitement. Une prématureté était notée chez 18 % des patients de la cohorte. L'hémangiome mixte était le type d'hémangiome le plus

représenté (44 %), devant l'hémangiome superficiel (37 %) et l'hémangiome profond (19 %). La majorité était de forme focale (64 %) et principalement localisé au niveau de la tête (78 %).

En ce qui concerne les bonnes pratiques d'utilisation, on observe globalement :

- un respect des indications (environ 6 % de prescriptions hors indication du RCP),
- une grande majorité de prescriptions sur la tranche d'âge de l'AMM (de l'ordre de 75 %),
- un respect de la période de titration dans plus de 90 % des cas et des doses de l'AMM dans 75 % des cas, les doses non conformes étant inférieures aux doses recommandées.

Une utilisation majoritairement hors AMM (76 %) a été observée en termes de durée du traitement avec une durée médiane de 7,8 mois versus 6 mois indiqué dans le RCP. Cela s'explique par les arrêts temporaires de traitement observés chez 45 % des patients, d'une durée moyenne de 3,5 semaines pour le premier arrêt.

En termes de mesures de minimisation de risques, un événement indésirable lié au plan de gestion de risque a été observé chez 19 patients (7 %) ; il s'agissait de bradycardie, bronchospasme, hypotension artérielle, hypoglycémie, hyperkaliémie et anomalie dans le développement psychomoteur. Enfin, une erreur d'administration a été observée chez 6 patients (2 %), sans être associée à un événement indésirable.

**- Etude observationnelle du SNIIRAM :**

Une étude de cohorte observationnelle descriptive a été réalisée entre le 28/07/2014 et le 30/06/2016 à partir des données du SNIIRAM chez des enfants âgés de moins de 3 ans. L'objectif était de décrire la survenue d'événements indésirables cardiovasculaires (troubles de la conduction, bradycardie ou hypotension), respiratoires (hyper réactivité bronchique et bronchospasme) ou métaboliques (hypoglycémies ou hyperkaliémie) dans les conditions réelles d'utilisation d'HEMANGIOL (propranolol). Parmi les 1753 enfants inclus, 1484 n'avaient pas de comorbidité et 269 avaient des antécédents d'intérêt (cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques). L'âge médian à l'instauration était de 5 mois.

L'étude a montré un profil de tolérance favorable chez les patients sans antécédents notables, avec une incidence de 3,5 % d'événements respiratoires, notamment de bronchiolites. En revanche, un surrisque d'événements cardiovasculaires a été observé chez les patients avec antécédents cardiovasculaires (SMR = 6,0 ; IC<sub>95%</sub> : 2,5 – 9,6).

## ► Discussion

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude post inscription d'HEMANGIOL (propranolol) en conditions réelles d'utilisation demandée par la Commission ainsi que les nouvelles données disponibles ont permis d'accroître le niveau des connaissances de l'utilisation d'HEMANGIOL (propranolol). Ces données ont montré un profil de tolérance et un taux d'événements indésirables graves connus, marqué par les risques d'hypoglycémies, rares mais potentiellement sévères, pouvant être prévenus par une administration au cours des repas et de réactions bronchiques (dont des bronchospasmes), fréquentes mais moins sévères. Par ailleurs, la Commission note le respect global des indications, doses et durées de traitement de l'AMM et rappelle les risques d'événements cardiovasculaires, particulièrement chez les nourrissons ayant des antécédents cardiovasculaires. Aucun nouveau signal susceptible de modifier l'évaluation précédente de la Commission n'a été mis en évidence. En termes d'efficacité, aucune étude versus corticoïdes n'a été versée au dossier.

**En conclusion, la Commission estime que les résultats de l'étude de suivi de l'utilisation d'HEMANGIOL (propranolol) en vie réelle ainsi que les nouvelles données d'efficacité et de tolérance versées dans le cadre de son renouvellement d'inscription ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 25 juin 2014.**

## **09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE** 1,14,15

---

La plupart des hémangiomes infantiles régressent spontanément, sans séquelle.

Dans une minorité de cas (environ 10 %), les hémangiomes prolifératifs peuvent être associés à des complications esthétiques, ulcérées, fonctionnelles ou vitales et nécessitent alors une prise en charge thérapeutique.

Avant l'utilisation du propranolol, lorsqu'un traitement médicamenteux était nécessaire, la prise en charge des patients reposait sur :

- la corticothérapie en première intention (bétaméthasone, prednisone, dexaméthasone, prednisolone, méthylprednisolone), à des doses d'attaque de 2 à 5 mg/kg/j, par voie orale (AMM en France dans « les formes graves des angiomes du nourrisson ») ou par voie systémique ou locale (hors AMM). Toutefois, bien que la corticothérapie arrête la croissance de l'hémangiome, elle en réduit que rarement la taille et est considérée, de fait, comme un traitement de stabilisation, relativement mal toléré.
- la vincristine et l'interféron alpha 2a, aux propriétés anti angiogéniques, utilisés en deuxième intention (hors AMM), en cas d'échec de la corticothérapie ou de pronostic vital engagé. Bien qu'efficaces, ces traitements ne sont plus préconisés dans les hémangiomes infantiles du fait de leur toxicité hématologique et neurologique.

A ce jour, le propranolol par voie orale à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour est recommandé comme traitement de première intention des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant une prise en charge systémique. HEMANGIOL (propranolol) est le seul traitement à base de propranolol disposant d'une AMM dans cette indication. Dans son avis du 25 juin 2014, la Commission lui a octroyé un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III). Sa forme galénique en solution buvable est adaptée aux nourrissons.

Outre les traitements médicamenteux, une prise en charge chirurgicale (excision) peut être proposée dans des indications restreintes, en raison des risques associés. Le laser à colorant pulsé peut également être utilisé.

**Depuis la dernière évaluation par la Commission du 25 juin 2014, la place d'HEMANGIOL (propranolol) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Conformément au RCP, la Commission rappelle qu'HEMANGIOL (propranolol) doit être administré à la dose d'entretien de 3 mg/kg/jour pour une durée de 6 mois. Cette dose d'entretien fait suite à une dose de titration selon le schéma suivant : 1 mg/kg pendant 1 semaine puis 2 mg/kg pendant 1 semaine. L'instauration du traitement doit se faire entre la 5<sup>ème</sup> semaine et le 5<sup>ème</sup> mois de vie. Il est conseillé de prendre le médicament au cours d'un repas afin de limiter les risques d'hypoglycémies.**

**Il convient de prendre en compte le risque d'événements cardiovasculaires, particulièrement chez les nourrissons ayant des antécédents cardiovasculaires.**

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les nouvelles données disponibles notamment les résultats de l'étude de suivi de l'utilisation d'HEMANGIOL en vie réelle ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 25 juin 2014 :**

### **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 (propranolol) représente un traitement à visée curative dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- Il existe des alternatives disponibles dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique : les corticoïdes.
- HEMANGIOL 3,75 mg/mL, solution buvable (propranolol) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

#### **Intérêt de santé publique :**

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : HEMANGIOL (propranolol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEMANGIOL (propranolol) reste important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'HEMANGIOL (propranolol) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « 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**

**Les données de ces études ne sont pas de nature à modifier les conclusions du précédent avis de la Commission : 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.**

# 011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 9 juillet 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>HEMANGIOL 3,75 mg/mL, solution buvable</u> 1 flacon de 120 mL (CIP : 34009 278 836 3 7)
Demandeur	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 23 avril 2014            Paediatric-use marketing authorisations (PUMA)            Variation de type II (procédure : EMEA/H/C/002621/II/0019) liée à la soumission des résultats finaux de l'étude d'utilisation hors AMM d'HEMANGIOL.            Ce médicament fait l'objet d'un PGR.</p> <p>Engagements dans le cadre de l'AMM : l'EMA a demandé la réalisation d'une étude d'usage de suivi 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 devait inclure environ 300 patients et être réalisée en France et en Allemagne.</p> <p>Dans son avis du 25 juin 2014, la Commission de la transparence a également souhaité disposer des données de suivi de l'utilisation d'HEMANGIOL dans un souci de bon usage.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament faisant l'objet d'une RTU dans des pathologies cardiaques Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) semestrielle et administration initiale hospitalière selon les recommandations du RCP. Renouvellement non restreint.
Code ATC	C07AA05