

HEMANGIOL^{MC} – Hémangiome infantile

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Hemangiol

Dénomination commune : Propranolol (chlorhydrate de)

Fabricant : Pierre Fabre

Forme : Solution orale

Teneur : 3,75 mg/ml

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Hemangiol^{MC} sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hemangiol^{MC} est une solution orale de propranolol, un bêta-bloquant adrénergique. Il est indiqué pour le traitement des hémangiomes infantiles (HI) prolifératifs nécessitant un traitement systémique, soit ceux entraînant un risque vital ou fonctionnel, ceux ulcérés douloureux ou ne répondant pas à des soins des plaies simples et ceux associés à un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. Hemangiol^{MC} est le premier traitement médicamenteux spécifiquement approuvé pour le traitement de l'hémangiome infantile. Les comprimés de propranolol présentement inscrits à la section régulière des listes des médicaments sont toutefois utilisés depuis plusieurs années pour la réalisation de préparations magistrales. Il s'agit de la première évaluation d'Hemangiol^{MC} par l'INESSS.

Les hémangiomes infantiles sont des tumeurs bénignes résultant de la prolifération excessive de vaisseaux sanguins au niveau cutané; ils apparaissent au cours des premières semaines de vie et touchent environ 4 à 5 % des nourrissons. Ils peuvent être superficiels, se développer plus profondément au niveau du tissu sous-cutané, ou être de forme mixte. Leur évolution est marquée par une période de prolifération, très rapide au cours des premiers mois, qui se poursuit plus lentement jusque vers l'âge d'un an pour laisser place à une période de régression spontanée qui se prolonge jusqu'à l'âge de 4 ou 5 ans, mais pouvant se poursuivre jusqu'à l'âge de 10 ans.

La plupart des hémangiomes ne requièrent pas d'intervention et régressent spontanément au fil du temps. Toutefois, environ 12 % d'entre eux nécessite une prise en charge en raison de leur complexité. Il s'agit notamment de ceux qui sont ulcérés et douloureux ou de ceux, plus exceptionnels, pouvant menacer le pronostic fonctionnel ou vital en raison de leur localisation critique (laryngée, périorbitaire, sous-glottique ou hépatique par exemple). Les hémangiomes

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

situés au visage, notamment au niveau du nez ou des lèvres, qui s'accompagnent d'un risque important de défiguration, font également l'objet d'un traitement systémique.

L'instauration d'un traitement a pour objectif de réduire les risques de complications. Historiquement, les corticostéroïdes systémiques constituaient la base du traitement. À la suite de la découverte fortuite de son efficacité dans cette indication, le propranolol, administré sous forme de solution orale préparée extemporanément (préparation magistrale), est devenu le traitement médicamenteux de choix des hémangiomes infantiles compliqués. De plus, son profil d'innocuité est plus favorable que celui des traitements utilisés antérieurement. Les cliniciens prescrivent généralement le propranolol jusqu'à la fin de la phase proliférative, soit jusqu'à ce que le nourrisson atteigne l'âge d'un an. Il est fréquent que les hémangiomes profonds ou à localisation particulière (parotide, nez, yeux) prolifèrent plus longtemps et nécessitent le prolongement du traitement, parfois jusqu'à ce que l'enfant ait 18 mois.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique a été appréciée sur la base de l'étude de Léauté-Labrèze (2015). Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en deux volets. Il a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une solution orale de propranolol, comparativement à celles d'un placebo, chez 460 nourrissons âgés de 5 à 35 semaines, souffrant d'hémangiomes infantiles compliqués. Les patients présentant des hémangiomes menaçant le pronostic fonctionnel ou vital et ceux gravement ulcérés ont toutefois été exclus. Le régime posologique de propranolol a été sélectionné dans le premier volet. Les enfants y ont été répartis pour recevoir le placebo ou le propranolol selon 4 régimes possibles, soit 1 mg/kg par jour ou 3 mg/kg par jour sur une période de 3 ou 6 mois. Une stratification a été effectuée selon l'âge des nourrissons au moment de la répartition aléatoire et la localisation de l'hémangiome. Les résultats de l'analyse intérimaire ont conduit à la sélection du régime de propranolol d'une durée de 6 mois à raison d'une dose de 3 mg/kg/jour. Le paramètre principal d'évaluation est le taux de résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome à 24 semaines selon l'analyse en intention de traiter. Il est évalué de façon centralisée, indépendante et à l'aveugle, à partir de photographies standardisées. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau qui suit :

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Principaux résultats de l'étude de Léauté-Labrèze (2015)

Paramètre d'évaluation	Propranolol 3 mg/kg/jour (n = 101)	Placebo (n = 55)	Valeur p
Succès à 24 semaines selon l'évaluation centralisée ^{a,b}	60,4 %	3,6 %	p < 0,0001
Succès à 24 semaines selon les investigateurs ^{a, c}	26,7 %	10,5 %	p = 0,4419
Résolution complète à 48 semaines selon les investigateurs ^{c, d}	7,9 %	1,8 %	p = 0,1362
Variation à 24 semaines par rapport au début de l'étude ^b			
Surface de l'hémangiome (en cm ²)	-1,21	0,46	p = 0,0093
Diamètre maximal (en cm)	-0,18	-0,03	p = 0,4127
Intensité de la couleur ^e	-7,37	-0,05	p < 0,0001

- a Proportion de patients présentant une résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome à 24 semaines. Une résolution quasi complète est définie comme un degré moindre de télangiectasies, d'érythèmes, d'épaississement cutané, d'enflure des tissus mous et de distorsions des repères anatomiques.
- b L'évaluation centralisée est réalisée de façon indépendante et à l'aveugle, à partir de photographies standardisées.
- c L'évaluation par les investigateurs est réalisée localement dans les différents centres, par observation directe et palpation de l'hémangiome.
- d Proportion de patients présentant une résolution complète de l'hémangiome, avec séquelles minimales ou inexistantes.
- e Évaluation de la variation de la densité de la couleur, réalisée grâce à un algorithme comprenant 24 couleurs différentes.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, la stratification a été réalisée selon des éléments pertinents et le double insu est respecté. Les caractéristiques de départ des patients inclus sont bien détaillées et comparables entre les groupes. Toutefois, la validité externe de l'étude est entachée, en raison, notamment :

- de l'exclusion des patients souffrant d'hémangiomes ulcérés ou menaçant le pronostic fonctionnel ou vital. L'utilisation du placebo comme comparateur ne rendait toutefois pas leur inclusion éthique.
- de la dose et de la durée de traitement sélectionnées. Les cliniciens visent généralement une dose quotidienne de 2 mg/kg/jour et prolongent le traitement jusqu'à la fin de la phase proliférative, soit jusqu'à ce que le nourrisson atteigne l'âge d'un an, voire 18 mois dans les situations associées à un taux de récurrence élevé.
- de l'âge des patients inclus. Il était supérieur à 90 jours pour la majorité d'entre eux. L'absence de stratification plus fine de ce paramètre ne permet pas de connaître précisément la tranche d'âge des patients lors de leur inclusion. En pratique clinique, le traitement est généralement commencé entre l'âge de 1 et 4 mois, afin de préserver autant que possible les structures cutanées et l'élasticité de la peau.

Les résultats démontrent que le propranolol permet d'atteindre un taux de résolution complète ou quasi complète statistiquement et cliniquement supérieur à celui du placebo chez des patients souffrant d'hémangiomes infantiles compliqués n'étant pas ulcérés ni douloureux ou n'engageant pas le pronostic fonctionnel ou vital. L'ampleur de l'effet est jugée appréciable, considérant la courte durée de traitement. Les résultats des analyses de sous-groupes sont

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

également cohérents avec ceux obtenus chez la population globale de l'étude. En outre, chez la majorité des patients présentant un succès à la semaine 24, la réponse est survenue de façon précoce, dès la semaine 5. De plus, la réponse s'est maintenue jusqu'à la semaine 96 chez 65 % des patients présentant une réponse complète ou quasi complète à la semaine 24, dans le groupe ayant reçu le régime de propranolol sélectionné. Les données concernant le devenir des patients dont la réponse ne s'est pas maintenue ainsi que l'efficacité d'un retraitement sont toutefois parcellaires.

De l'avis des experts consultés, les résultats de l'étude correspondent à ceux observés en pratique clinique, avec les préparations magistrales de propranolol chez les nourrissons souffrant d'hémangiomes infantiles compliqués. Ainsi, bien que les patients atteints d'un hémangiome ulcéré et douloureux ou menaçant le pronostic vital ou fonctionnel n'aient pas fait l'objet de cette étude, l'INESSS juge raisonnable de généraliser les résultats d'efficacité observés à l'ensemble des patients souffrant d'hémangiomes infantiles requérant un traitement systémique. De plus, les données analysées confirment les bénéfices cliniques des préparations orales de propranolol, qu'il s'agisse de préparations magistrales ou d'Hemangiol^{MC}, pour le traitement de cette condition.

Innocuité

Les effets indésirables rapportés étaient généralement d'intensité faible à modérée. Les plus fréquents étaient les troubles du sommeil, les exacerbations d'infections des voies respiratoires, la diarrhée et les vomissements. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé avec ce produit; son profil d'innocuité est jugé favorable chez cette population.

Caractéristiques des solutions orales de propranolol

Hemangiol^{MC} est une solution orale fabriquée dans une base aqueuse et ne contenant pas de sucre. Le contrôle de qualité effectué lors de la fabrication industrielle de cette solution de propranolol est certainement plus approfondi que celui réalisé en pharmacie. Toutefois, les préparations magistrales sont réalisées par des professionnels qualifiés, selon des normes de qualité définies. En outre, la stabilité des préparations magistrales utilisées est documentée de façon à établir des dates limites d'utilisation considérant les conditions prévues d'entreposage. Par ailleurs, des véhicules ne contenant pas de sucre sont couramment utilisés pour réaliser ces préparations, afin de prévenir les problèmes de tolérabilité et de palatabilité. De surcroît, l'utilisation d'une préparation commerciale ne prévient pas davantage la survenue d'erreurs de calcul ou de dosage du médicament.

Besoin de santé

Les préparations magistrales de propranolol sont utilisées depuis plusieurs années comme traitement de première intention des hémangiomes compliqués. Bien que l'usage de telles préparations ne soit pas optimal, il est justifié par un rapport entre les bénéfices et les risques supérieur à celui des autres traitements systémiques, particulièrement lors du traitement des hémangiomes compliqués qui exposent la population pédiatrique à une morbidité accrue. Ainsi, bien que préparé industriellement, Hemangiol^{MC} ne vient pas répondre à un besoin de santé. Son inscription représenterait, tout au plus, une option additionnelle pour le traitement de cette condition, considérant la possibilité d'utiliser une préparation magistrale de propranolol.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le propranolol satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité du propranolol est supérieure à celle du placebo en termes de résolution complète ou quasi complète des hémangiomes infantiles compliqués, mais non gravement ulcérés et n'engageant pas le pronostic fonctionnel ou vital.
- L'INESSS juge raisonnable de généraliser les résultats d'efficacité observés à l'ensemble des patients souffrant d'hémangiomes infantiles requérant un traitement systémique.
- Les données analysées ainsi que l'expérience clinique actuelle confirment les bénéfices cliniques des préparations orales de propranolol, qu'il s'agisse de préparations magistrales ou d'Hemangiol^{MC}, pour le traitement de cette condition.
- Son profil d'innocuité est jugé favorable.
- Hemangiol^{MC} ne vient pas répondre à un besoin de santé. Il constitue tout au plus, une option additionnelle pour le traitement de cette condition, considérant la possibilité d'utiliser une préparation magistrale de propranolol.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une bouteille d'Hemangiol^{MC}, dont le format unique contient 120 ml de solution orale de propranolol à la teneur de 3,75 mg/ml, est de 273,70 \$. À la posologie quotidienne de 3 mg/kg, le coût de 6 mois de traitement varie de 1 700 \$ à 3 340 \$ pour des nourrissons dont le poids se situe de 5 kg à 10 kg. Il est supérieur à celui d'une préparation magistrale de propranolol (117 \$ à 151 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer les ratios différentiels d'Hemangiol^{MC} en comparaison à l'absence de traitement pharmacologique chez des patients atteints d'un hémangiome infantile compliqué. Toutefois, l'INESSS ne retient pas les conclusions qui en découlent puisqu'il considère que le comparateur retenu n'est pas pertinent. De fait, l'absence de traitement ne représente pas la pratique clinique au Québec : le comparateur jugé approprié est plutôt la solution orale de propranolol préparée extemporanément (préparation magistrale).

Considérant une efficacité et une innocuité similaires, l'INESSS a donc réalisé une analyse de minimisation des coûts comparant Hemangiol^{MC} à une préparation magistrale d'une solution à 2 mg/ml. Sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017, et d'autres sources consultées par l'INESSS, il ressort de cette analyse que le coût de 6 mois de traitement avec la préparation magistrale de propranolol (117 \$ à 151 \$) est largement inférieur à celui de la solution orale (1 700 \$ à 3 340 \$). Ainsi, cette dernière ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'INESSS a revu les recommandations et les normes actuellement établies pour encadrer la fabrication des préparations magistrales en pharmacie. Selon la politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques de Santé Canada (2009), « une préparation en pharmacie ne doit être effectuée que s'il existe un besoin thérapeutique ou un manque de disponibilité du produit; elle ne doit pas être faite uniquement pour des raisons économiques pour les professionnels de la santé ». Elle ne doit pas non plus faire double emploi avec un produit pharmaceutique approuvé. Les mêmes principes sont énoncés dans les lignes directrices sur les préparations magistrales en pharmacie de l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (NAPRA 2006) ainsi que dans la Norme 2012.01 pour les préparations magistrales non stériles en pharmacie de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Quoique ces considérations soient importantes pour l'INESSS, elles doivent être mises en perspective avec les différents constats formulés dans l'ensemble des critères prévus par la loi.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques. À partir du nombre annuel de naissances vivantes au Québec, il estime que :

- La prévalence de l'hémangiome infantile serait de 4,5 %.
- Parmi les nourrissons présentant cette condition, il est considéré qu'une proportion de ■■■ % aurait besoin d'un traitement systémique. Aussi, ■■■ % de ces derniers présenteraient une rechute et nécessiteraient un second cycle de traitement.
- Le poids moyen des patients serait de ■■■ kg et la dose administrée serait de ■■■ mg/kg quotidiennement pendant ■■■ mois.
- À la suite de son inscription, les parts de marché d'Hemangirol^{MC} seraient respectivement de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois premières années. Les parts de marché restantes demeuraient attribuées aux préparations magistrales de propranolol.

Impact budgétaire de l'inscription d'Hemangirol^{MC} sur la Liste des médicaments

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Nombre de personnes	■■■	■■■	■■■	■■■
INESSS	RAMQ	438 520 \$	518 209 \$	576 010 \$	1 532 739 \$
	Nombre de personnes	134	158	175	467
IMPACT NET^b					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	RAMQ	450 036 \$	531 818 \$	591 137 \$	1 572 991 \$
INESSS	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			1 207 268 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations tiennent compte des mêmes doses et durées de traitement que celles retenues par le fabricant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'approche épidémiologique choisie par le fabricant est appropriée. Toutefois, l'INESSS est en désaccord avec certaines hypothèses. Ainsi, il a réalisé une analyse en modulant les éléments suivants :

- **Durée de traitement :** Selon les experts consultés, celle préconisée par le fabricant ne représenterait pas la pratique clinique. Ainsi, elle a été modifiée à la hausse pour couvrir l'intégralité de la phase proliférative et tenir compte des facteurs de risque de récurrence (localisations particulières, composantes profondes). Cette modification de la durée, établie à 11 mois, augmente les coûts.
- **Dose moyenne :** Telle celle utilisée en pratique, une dose moyenne quotidienne de 2 mg/kg a été retenue. Cela a pour effet de diminuer les estimations.
- **Rechute :** Le taux de retraitement est réduit, étant plutôt estimé à 5 %. Ce changement diminue les coûts.
- **Parts de marché :** Elles sont revues à la hausse et atteindraient 80 %, 90 % et 100 % au cours des 3 premières années d'inscription d'Hemangiol^{MC}. Cela augmente l'impact budgétaire.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 1,6 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription d'Hemangiol^{MC}.

Selon l'INESSS, le caractère non optimal du recours aux préparations magistrales ainsi que les considérations mentionnées précédemment ne peuvent contrebalancer le prix très élevé comparativement aux préparations magistrales de propranolol.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Hemangiol^{MC} aux listes de médicaments pour le traitement des hémangiomes infantiles compliqués.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité du propranolol est supérieure à celle du placebo en termes de résolution complète ou quasi complète des hémangiomes infantiles compliqués.
- Les données analysées ainsi que l'expérience clinique actuelle confirment les bénéfices cliniques des préparations orales de propranolol, qu'il s'agisse de préparations magistrales ou d'Hemangiol^{MC}, pour le traitement de cette condition.
- Son profil d'innocuité est jugé favorable.
- Hemangiol^{MC} ne vient pas répondre à un besoin de santé. Il constitue tout au plus une option additionnelle pour le traitement de cette condition, considérant la possibilité d'utiliser une préparation magistrale de propranolol.
- Hemangiol^{MC} n'est pas efficace, car son coût de traitement est supérieur à celui des préparations magistrales de propranolol, et ce, pour une efficacité et une innocuité similaires.
- Des coûts d'environ 1,6 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription d'Hemangiol^{MC}.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Selon l'INESSS, le caractère non optimal du recours aux préparations magistrales ainsi que les considérations relatives aux principes énoncés dans la politique 0051 de Santé Canada et les normes professionnelles ne peuvent contrebalancer le prix très élevé d'Hemangiol^{MC}.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et coll.** A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372(8):735-46.
- **National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA).** NAPRA's Guidelines to Pharmacy Compounding (2006) http://napra.ca/Content_Files/Files/Guidelines_to_Pharmacy_Compounding_Oct2006.pdf
- **Ordre des pharmaciens du Québec.** Norme 2012.01 pour les préparations magistrales non stériles en pharmacie. Disponible à : http://www.opq.org/doc/media/1088_38_fr-ca_0_norme_2012_01_magistrales_non_steriles.pdf
- **Santé Canada,** Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada, POL-0051, 26 janvier 2009.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).