



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mars 2017

<b>Médicament</b>	chlorhydrate de propranolol (Hemangiol)
<b>Indication</b>	<p>Le traitement de l'hémangiome infantile proliférant nécessitant une thérapie systémique :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hémangiome mettant en péril la vie ou des fonctions physiologiques du patient;</li><li>• hémangiome ulcéré douloureux ou ne répondant pas à des mesures simples de soins des plaies.</li></ul> <p>Hémangiome associé à un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.</p>
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution orale à 3,75 mg/ml
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 23 septembre 2016
<b>Fabricant(s)</b>	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Canada

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

L'hémangiome infantile (HI) est la tumeur vasculaire la plus courante chez l'enfant. Son incidence et sa prévalence au Canada sont incertaines; cependant, le fabricant estime son incidence à 4,5 % à 10,0 %. Hemangiol est une solution orale renfermant 3,75 mg de propranolol par ml; elle est indiquée dans le traitement de l'HI proliférant nécessitant une thérapie systémique dans les circonstances que voici : hémangiome posant un risque vital ou fonctionnel, hémangiome ulcéré douloureux ou ne répondant pas à des mesures simples de soin des plaies et hémangiome associé à un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. Le fabricant demande que la solution orale de propranolol fasse l'objet d'une recommandation de remboursement conformément à l'indication autorisée par Santé Canada.

La solution orale de propranolol est le premier traitement précisément indiqué en cas d'HI au Canada. La monographie du médicament précise que le traitement est amorcé chez le nourrisson âgé de cinq semaines à cinq mois, et l'âge à l'instauration du traitement est adapté en cas de prématurité. La dose thérapeutique recommandée du propranolol dans le traitement de l'HI est de 3 mg/kg par jour, soit 1,5 mg/kg deux fois par jour. La monographie recommande d'administrer la première dose et de procéder à l'augmentation de la dose en milieu clinique afin de pouvoir prendre en charge les incidents indésirables, notamment les incidents exigeant des mesures en urgence.

Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a entrepris une revue systématique pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du propranolol en solution orale dans le traitement de l'HI proliférant nécessitant un traitement systémique. La revue systématique se concentre sur le propranolol à la posologie recommandée par Santé Canada, à savoir 3 mg/kg par jour pendant six mois.

### **Résultats et interprétation**

#### **Études retenues**

La revue systématique du PCEM couvre un essai clinique adaptatif de phase II/III randomisé, à double insu et comparatif avec placebo (N = 460) qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la solution orale de propranolol dans le traitement de l'HI lorsqu'un traitement systémique est nécessaire. La présence d'un HI proliférant nécessitant une thérapie systémique est le critère d'inclusion de l'étude 201, laquelle exclut les formes plus graves d'HI (mettant la vie ou des fonctions physiologiques en péril ou HI gravement ulcéré). Le fabricant n'a pas noté les motifs individuels justifiant le traitement systémique; donc, il est difficile de savoir dans quelle mesure la population de l'essai clinique correspond au dernier sous-groupe mentionné dans l'indication autorisée par Santé Canada (c.-à-d. les patients atteints d'un HI associé à un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration). L'étude comporte une phase de traitement de 24 semaines à laquelle succède une période de suivi en mode ouvert allant jusqu'à 72 semaines. Les patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:2:2:2:2 dans les groupes du placebo et du propranolol à divers schémas posologiques : 1 mg/kg par jour pendant trois mois; 1 mg/kg par jour pendant six mois; 3 mg/kg par jour pendant trois mois; 3 mg/kg par jour pendant six mois. Tel qu'il est indiqué ci-dessus, la revue systématique du PCEM s'en tient à la posologie recommandée par Santé Canada, soit 3 mg/kg par jour pendant six mois.

Le plan adaptatif de l'étude 201 va comme suit :

- Étape 1 : Déterminer la dose et la durée du traitement par le propranolol dans le cadre d'une analyse intermédiaire effectuée sur les 190 premiers patients randomisés.

- Étape 2 : Comparer le propranolol aux schémas posologiques choisis et le placebo pendant 24 semaines.

D'après l'analyse intermédiaire de l'étape 1, un comité de surveillance et de suivi indépendant a choisi un schéma posologique pour l'analyse finale (c.-à-d. 3 mg/kg par jour pendant six mois).

Le principal critère d'évaluation de l'étude 201 est la réussite ou l'échec thérapeutique; la réussite s'entend de la résolution complète (non définie dans le protocole) ou quasi complète (présence à un degré minimal de télangiectasie, d'érythème, d'épaississement cutané, d'enflure des tissus mous ou de distorsion de points de repère anatomiques). L'évaluation consiste en l'examen qualitatif à l'insu centralisé indépendant de photographies de l'HI cible. La réussite thérapeutique est également évaluée par des chercheurs au site de l'étude; pour les besoins de cette évaluation, la définition de la résolution quasi complète est élargie pour comprendre, outre l'évaluation visuelle comme celle effectuée par le groupe d'examineurs responsable de l'évaluation centralisée, des éléments palpables (pour pouvoir évaluer les aspects profonds des lésions d'HI). Les examineurs, les chercheurs au site de l'étude et les parents ou tuteurs des patients ont évalué chacun de son côté l'évolution de l'HI cible en comparant l'état de l'HI par rapport à la visite précédente selon une échelle en trois points : amélioration, stabilisation et aggravation. Le protocole de l'étude ne dit rien des critères d'amélioration, de stabilisation ou d'aggravation. La décision relève de l'évaluateur (c.-à-d. l'examineur, le chercheur ou le parent/tuteur). L'étude 201 examine également l'évolution de caractéristiques physiques de l'hémangiome cible (couleur et taille).

La portée des résultats de l'étude 201 est limitée par le grand nombre d'abandons en début de traitement et la grande différence entre les groupes sur ce plan (65 % dans le groupe du placebo et 13 % dans le groupe du propranolol). Ces abandons précoces dans le groupe du placebo peuvent avoir biaisé les résultats sur l'efficacité selon le principal critère d'efficacité (résolution complète ou quasi complète à l'évaluation centralisée) d'une manière favorable au propranolol, les abandons de traitement dans les deux groupes étant considérés comme des échecs thérapeutiques. À l'opposé, les analyses aux fins d'évaluation par les chercheurs de l'étude et les parents/tuteurs peuvent avoir été biaisées de manière défavorable au propranolol, car les abandons dans les deux groupes ont été exclus ou censurés, et seuls quelques patients du groupe du placebo sont soumis à l'évaluation de la semaine 24 (n = 19).

### **Efficacité**

Sous l'angle du principal critère d'efficacité, la proportion de patients bénéficiant d'une résolution complète ou quasi complète est statistiquement plus grande avec le propranolol qu'avec le placebo (61/101 [60,4 %] contre 2/55 [3,6 %];  $P < 0,0001$ ). Les résultats des analyses par sous-groupe selon l'âge (35 à 90 jours ou plus de 90 jours) et l'emplacement de l'HI (visage ou ailleurs) sont du même ordre. À l'évaluation de la résolution complète ou quasi complète par les chercheurs du site de l'étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le propranolol et le placebo (24/90 [26,7 %] contre 2/19 [10,5 %];  $P = 0,4419$ ). Selon l'estimation Kaplan-Meier, le taux de réussite dans le groupe du propranolol selon le principal critère d'efficacité est de 41,2 % en 12 semaines et de 66,8 % en 24 semaines, alors qu'il est de 8,3 % à ces deux moments dans le groupe du placebo ( $P < 0,0001$ )<sup>1</sup>. Dans l'analyse reposant sur l'évaluation au site de l'étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le propranolol et le placebo quant à l'estimation Kaplan-Meier de résolution complète ou quasi complète ( $P = 0,5047$ ).

La réussite ou l'échec thérapeutique d'après l'évaluation par les chercheurs au site de l'étude de la résolution complète ou quasi complète de l'HI cible en 48 semaines constitue le critère d'efficacité

secondaire de l'étude 201. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le propranolol et le placebo quant à la proportion de patients bénéficiant d'une résolution complète en 48 semaines (7,9 % contre 1,8 %;  $P = 0,4876$ )<sup>1</sup>.

Le délai de première amélioration soutenue désigne la période allant de la randomisation au moment où l'HI cible s'améliore de façon constante. À l'évaluation initiale de la semaine 5, 72,7 % des patients traités par le propranolol jouissent d'une amélioration soutenue comparativement à 5,4 % des patients prenant le placebo. À l'évaluation finale de la semaine 24, 79,5 % des patients traités par le propranolol et 9,0 % des patients prenant le placebo sont jugés être en amélioration durable<sup>1</sup>. Les résultats de l'évaluation au site de l'étude sont semblables à ceux de l'évaluation centralisée pour ce qui est du propranolol (c.-à-d. 70,9 % la semaine 5 et 82,5 % la semaine 24), mais considérablement meilleurs pour ce qui est du placebo (c.-à-d. 20,1 % la semaine 5 et 32,4 % la semaine 24). La différence entre le propranolol et le placebo est statistiquement significative tant dans l'évaluation centralisée que dans l'évaluation au site de l'étude ( $P < 0,0001$  dans les deux cas)<sup>1</sup>.

La surface de l'HI cible est réduite de manière statistiquement significative la semaine 12 ( $-0,941 \text{ cm}^2$  contre  $0,637 \text{ cm}^2$ ;  $P = 0,0001$ ) et la semaine 24 ( $-1,207 \text{ cm}^2$  contre  $0,464 \text{ cm}^2$ ;  $P = 0,0093$ ) chez les patients traités par le propranolol comparativement aux patients prenant le placebo. De même, on note une réduction statistiquement significative de la densité de la couleur de l'HI cible les semaines 12 et 24 ( $P < 0,0001$  dans les deux cas) dans le groupe du propranolol comparativement au groupe du placebo. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le propranolol et le placebo quant à la variation du diamètre maximal de l'HI cible<sup>1</sup>.

Les déficiences fonctionnelles, les ulcérations et les interventions effractives sont rares dans l'étude 201. Aucune intervention effractive sur un HI cible n'a eu lieu dans les deux groupes durant la période de 24 semaines à l'étude. Trois patients prenant le placebo ont subi un trouble fonctionnel qui a conduit à l'interruption prématurée de la participation à l'étude. Il n'y a pas eu de cas de déficience fonctionnelle dans le groupe du propranolol. L'ulcération de l'HI se produit chez six patients traités par le propranolol.

### Effets néfastes

L'exposition moyenne au traitement à l'étude est beaucoup plus grande dans le groupe du propranolol que dans le groupe du placebo (160,97 jours contre 82,60 jours). En raison de cette différence d'exposition marquée, il convient d'user de prudence dans l'interprétation des comparaisons sur la fréquence d'incidents indésirables entre le groupe du traitement de référence et le groupe du placebo. La proportion globale de patients subissant au moins un incident indésirable en 24 semaines est plus grande dans le groupe du propranolol que dans le groupe du placebo (96,0 % contre 76,4 %). La rhinopharyngite, la diarrhée, la pyrexie, la dentition, la bronchite, l'infection des voies respiratoires supérieures, la toux, le vomissement et la gastroentérite sont le lot de pas moins de 10 % des patients traités par le propranolol.

Il n'y a pas de décès dans l'étude 201. Les deux groupes se ressemblent quant à la proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave (5,9 % pour le propranolol et 5,5 % pour le placebo). « L'aggravation de la maladie » (deux patients du groupe du placebo) et « l'inefficacité du médicament » (un patient de chaque groupe) sont les seuls incidents indésirables graves se produisant chez plus d'un patient.

Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe du placebo (10,9 %) que dans le groupe du propranolol (3,0 %). À l'instar des incidents indésirables graves, « l'inefficacité du médicament » est un motif d'abandon pour un patient de chacun des groupes, tandis que « l'aggravation de la maladie » est un motif d'abandon pour deux patients du groupe du placebo<sup>1</sup>. Aucun autre incident n'a provoqué d'arrêt de traitement chez plus d'un patient. La bronchiolite et la bronchite sont des motifs d'abandon pour un patient du groupe du propranolol.

Après consultation d'un clinicien expert, le PCEM a convenu de s'attarder à certains incidents indésirables, à savoir l'hypoglycémie, l'hypotension, la bradycardie et le bronchospasme. Un patient du groupe du propranolol a connu un épisode d'hypoglycémie, bénin et qui n'a pas entraîné l'arrêt du traitement; aucun patient du groupe du placebo n'a présenté d'hypoglycémie<sup>1</sup>. Un patient du groupe du placebo (1,8 %), mais aucun du groupe du propranolol, a présenté de l'hypotension. Aucun épisode de bradycardie n'a été signalé ni dans le groupe du propranolol ni dans le groupe du placebo. Trois patients traités par le propranolol et un patient du groupe du placebo ont subi un incident qui pourrait être lié au bronchospasme.

### Place du médicament dans le traitement<sup>1</sup>

L'HI est la tumeur la plus fréquente durant la petite enfance, et il prolifère rapidement durant la première enfance. Puis, se manifeste une lente involution pendant plusieurs années. Certains HI, selon leur taille, leur emplacement et leur sous-type, ne vont pas sans risque pour le jeune enfant. Des complications sont possibles, notamment la défiguration permanente, l'ulcération et la déficience fonctionnelle; il reste difficile de départager les cas bénins de ceux qui se compliqueront.

Jusqu'à tout récemment, la corticothérapie systémique était en général le traitement de l'HI, avec un taux de réussite et un profil d'innocuité variables. Dans la dernière décennie, on s'est rendu compte que le propranolol, bêtabloquant non sélectif, était efficace dans le traitement de l'HI et depuis lors, le médicament est prescrit dans cette indication. Avant l'autorisation de la commercialisation du propranolol dans le traitement de l'HI, le propranolol oral était offert en préparation magistrale. Bien que la préparation magistrale soit d'usage répandu, une préparation toute prête qui ferait en sorte que la concentration serait uniforme, quelle que soit la pharmacie, pourrait permettre de réduire les erreurs en évitant d'utiliser une préparation magistrale de concentration différente lorsque le patient s'approvisionne à une autre pharmacie et de réduire les erreurs de préparation en éliminant cette étape.

De l'avis du clinicien expert consulté pour les besoins de la présente revue systématique, les indications autorisées couvrent les motifs prévisibles de traitement de l'HI. Il se peut que des médecins proposent le traitement dans des cas où l'attente vigilante est appropriée, mais où les parents insistent pour que l'enfant soit traité; mais, il est peu probable que cela soit fréquent. En général, les médecins de famille n'instaureront pas le traitement par le propranolol, car ils n'ont pas l'équipement pour surveiller la pression artérielle d'un nourrisson. La plupart des patients atteints d'HI admissibles au traitement seront soignés dans des établissements de santé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'HI et la surveillance des patients.

Le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients atteints d'HI relèvent du jugement et de l'expertise du médecin traitant, et il n'y a pas de test en particulier qui donnerait une indication plus

---

<sup>1</sup>De l'avis des cliniciens experts consultés par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la présente revue systématique.

objective de la pertinence du traitement. En règle générale, la décision d'instaurer le traitement par le propranolol repose sur l'évaluation des risques que pose l'HI. Ainsi, la prise en charge du patient atteint d'HI sera axée sur la réduction de la morbidité ou du risque de morbidité. De consultation en consultation, le médecin évalue cette réduction et l'amélioration de l'état de santé en fonction de plusieurs critères (par exemple, caractéristiques de l'HI, photographies prises à des visites antérieures, évaluations d'autres médecins et observations des parents).

### Conclusion

La revue systématique du PCEM englobe un essai clinique adaptatif de phase II/III randomisé, à double insu et comparatif avec placebo (étude 201; N = 460) qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la solution orale de propranolol dans le traitement de l'HI lorsqu'un traitement systémique est nécessaire. L'essai clinique pivot démontre que les patients traités par le propranolol sont statistiquement plus nombreux à bénéficier d'une résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome cible en 24 semaines que les patients prenant le placebo, selon l'évaluation centralisée à l'insu d'examineurs (61/101 [60,4 %] contre 2/55 [3,6 %];  $P < 0,0001$ ). Cependant, à l'évaluation de la résolution complète ou quasi complète par les chercheurs au site de l'étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le propranolol et le placebo (24/90 [26,7 %] contre 2/19 [10,5 %];  $P = 0,4419$ ). Le moment et le taux d'amélioration soutenue sont sensiblement les mêmes qu'il s'agisse de l'évaluation centralisée ou de l'évaluation par les chercheurs au site de l'étude; dans les deux évaluations, il y a une différence statistiquement significative ( $P < 0,0001$ ) entre le propranolol et le placebo. La portée des résultats de l'étude 201 est limitée par le grand nombre d'abandons en début de traitement et la grande différence entre les groupes sur ce plan (65 % dans le groupe du placebo et 13 % dans le groupe du propranolol). Dans la phase de prolongation de 72 semaines de l'étude 201, 11,5 % des patients pour qui le traitement de 24 semaines par le propranolol a été une réussite ont vu l'HI croître à nouveau et ont dû subir un autre traitement. En définitive, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS et les principaux organismes de réglementation estiment que les effets thérapeutiques du propranolol oral sont importants sur le plan clinique. La rhinopharyngite, la diarrhée, la pyrexie, la dentition, la bronchite, l'infection des voies respiratoires supérieures, la toux, le vomissement et la gastroentérite sont le lot de pas moins de 10 % des patients traités par le propranolol. Les épisodes d'hypoglycémie, de bronchospasme, d'hypotension et de bradycardie sont rares.

Dans sa recherche documentaire, le PCEM n'a pas relevé d'études comparatives examinant le propranolol oral chez des patients présentant un hémangiome mettant leur vie en péril ou interférant avec des fonctions physiologiques ou des patients présentant un hémangiome ulcéré. À défaut d'études comparatives, l'ACMTS a résumé les données observationnelles sur l'utilisation du propranolol chez ces patients provenant du programme d'accès à titre humanitaire (PAH) du fabricant. L'étude n'est pas conçue pour évaluer l'efficacité du propranolol dans le traitement de l'HI et les seules données disponibles sur l'efficacité clinique sont celles indiquant si la réussite thérapeutique est mentionnée comme motif de cessation de traitement. Dans un sous-groupe de patients pour qui les données sont disponibles, 88,3 % des 697 patients sont sortis du PAH parce que le traitement par Hemangioliol a été efficace.

**TABEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS SUR L'EFFICACITÉ**

Résultat	Paramètre	12 semaines		24 semaines	
		Propranolol	Placébo	Propranolol	Placébo
Résolution de l'HI (ITT) (évaluation centralisée)	n/N (%)	s.o.		61/101 (60,4)	2/55 (3,6)
	DR (IC à 95 %)			56,8 % (43,7 à 66,1)	
	Valeur P			< 0,0001	
Résolution de l'HI (évaluation au site de l'étude)	n/N (%)	s.o.		24/90 (26,7)	2/19 (10,5)
	DR (IC à 95 %)			16,1 % (-6,2 à 28,7)	
	Valeur P			0,4419	
Surface de l'HI (cm <sup>2</sup> )	Surface initiale	4,61 (4,88)	3,22 (2,56)	4,61 (4,88)	3,22 (2,56)
	Moyenne (ÉT)	-0,941 (1,557)	0,637 (2,224)	-1,207 (2,439)	0,464 (1,804)
	Valeur P	0,0001		0,0093	
Diamètre maximal de l'HI (cm)	Valeur initiale	2,41 (1,22)	2,39 (1,09)	2,41 (1,22)	2,39 (1,09)
	Moyenne (ÉT)	-0,116 (0,661)	0,050 (0,635)	-0,179 (0,731)	-0,028 (0,743)
	Valeur P	0,1084		0,4127	
Couleur de l'HI (dE*2000)	Valeur initiale	19,34 (7,87)	18,90 (6,71)	19,34 (7,87)	18,90 (6,71)
	Moyenne (ÉT)	-5,711 (5,975)	0,572 (5,972)	-7,369 (7,430)	-0,054 (4,824)
	Valeur P	< 0,0001		< 0,0001	

dE\*2000 = Delta E\*ab, version an 2000; DR = différence de risque; ÉT = écart type; HI = hémangiome infantile; IC = intervalle de confiance; s.o. = sans objet.

Source : rapport d'étude clinique<sup>1</sup>

**TABEAU 2 : RÉSUMÉ DES INCIDENTS INDÉSIRABLES**

Incidents indésirables, n (%)	Placébo	Propranolol 3 mg/kg/jour pendant 6 mois
Au moins un IIAT	42 (76,4)	97 (96,0)
1 IIAT	14 (25,5)	14 (13,9)
2 IIAT	8 (14,5)	13 (12,9)
≥ 2 IIAT	20 (36,4)	70 (69,3)
Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables	6 (10,9)	3 (3,0)
Incidents indésirables graves	3 (5,5)	6 (5,9)
Effets néfastes notables		
Bronchospasme	1 (1,8)	3 (3,0)
Hypoglycémie	0 (0)	1 (1)
Hypotension <sup>a</sup>	1 (1,8)	0 (0)
Bradycardie <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)

IIAT = incident indésirable apparu au traitement.

<sup>a</sup>Pas d'incidents avec le propranolol 3 mg/kg/jour pendant six mois; cependant, un incident est survenu dans le groupe du propranolol à 1 mg/kg/jour pendant six mois et un dans le groupe du propranolol à 3 mg/kg/jour pendant trois mois.

<sup>b</sup>Pas d'incidents avec le propranolol 3 mg/kg/jour pendant six mois; cependant, un incident est survenu dans le groupe du propranolol à 1 mg/kg/jour pendant six mois et un dans le groupe du propranolol à 3 mg/kg/jour pendant trois mois.

Source : rapport d'étude clinique<sup>1</sup>.