



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

SOLUTION ORALE DE PROPRANOLOL

(Hemangioli — Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Canada)

Indication : l'hémangiome infantile nécessitant un traitement systémique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser la solution orale de propranolol dans le traitement de l'hémangiome infantile (HI) proliférant nécessitant un traitement systémique dans les cas que voici : HI entraînant un risque vital ou fonctionnel, HI ulcéré douloureux ou ne répondant pas aux mesures simples de soin de plaies et HI avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition :

- Une baisse de prix importante.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique adaptatif de phase II/III randomisé, à double insu et comparatif avec placebo démontre que les patients bénéficiant d'une résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome à l'étude en 24 semaines sont statistiquement plus nombreux dans le groupe du propranolol que dans le groupe du placebo selon l'évaluation centralisée à l'insu (61/101 [60,4 %] contre 2/55 [3,6 %]; $P < 0,0001$). Lorsque la population à l'étude est stratifiée selon le groupe d'âge (35 à 90 jours ou plus de 90 jours) et l'emplacement de l'hémangiome (visage ou ailleurs), les résultats sur l'efficacité sont du même ordre.
2. La préparation magistrale de propranolol est à l'heure actuelle le traitement de première intention de l'HI nécessitant une thérapie systémique. Le coût de la préparation magistrale correspond à moins de 1 % du coût de la solution orale de propranolol (0,0027 \$ par mg comparativement à 0,6082 \$ par mg). Si l'on ajoute les frais de préparation, le coût de 450 mg de préparation magistrale de propranolol oral correspond à 3 % à 11 % du coût de la solution orale de propranolol.

À souligner :

- Le Comité note que l'essai clinique ne compte pas de patients présentant un hémangiome mettant leur vie en péril ou interférant avec des fonctions physiologiques ou de patients présentant un hémangiome ulcéré douloureux ou ne répondant pas à des mesures simples de soin de plaies, mais qu'il serait contraire à l'éthique de répartir de manière aléatoire ces patients dans un groupe du placebo. L'efficacité clinique de la solution orale de propranolol

Programme commun d'évaluation des médicaments

dans ces cas est étayée par des données observationnelles et l'expérience de cliniciens experts consultés par l'ACMTS.

- Le Comité fait remarquer que la monographie de la solution orale de propranolol, entérinée par Santé Canada, précise que le traitement devrait être instauré et surveillé par des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation de bêtabloquants chez des nourrissons et dans la prise en charge de l'HI.

Autres sujets de discussion :

Voici les points abordés par le CCEM :

- L'étude 201 exclut les patients présentant un hémangiome mettant leur vie en péril ou interférant avec des fonctions physiologiques et les patients présentant un hémangiome gravement ulcéré. À défaut d'études comparatives, le Comité a pris en considération les données observationnelles sur l'utilisation du propranolol chez ces patients provenant du programme d'accès à titre humanitaire (PAH) du fabricant. Le PAH englobe 1 661 patients de France aux prises avec des HI proliférants menaçant le pronostic vital ou des fonctions physiologiques, ulcérés ou ne répondant pas à un traitement simple. L'étude n'est pas conçue pour évaluer l'efficacité du propranolol dans le traitement de l'HI et les données disponibles sont incomplètes (elles portent sur 697 des 1 661 patients), non comparatives, collectées en mode ouvert et pas analysées selon un protocole établi au préalable. La seule information sur l'efficacité clinique rapportée consiste à voir si la réussite thérapeutique (c.-à-d. bonne efficacité) est mentionnée comme motif de cessation de traitement dans un sous-groupe de patients pour qui les données sont disponibles. En tout et pour tout, 88,3 % des 697 patients pour qui des données sont disponibles sont sortis du PAH parce que le traitement par le propranolol oral a été efficace.
- Au Canada, le propranolol oral est en général le traitement de première intention privilégié de l'HI nécessitant un traitement systémique. Avant l'autorisation de la commercialisation de la solution orale de propranolol dans cette indication, la préparation magistrale était la seule préparation de propranolol orale offerte au Canada. Bien que Santé Canada n'ait pas autorisé précisément l'utilisation de la préparation magistrale de propranolol oral dans le traitement de l'HI proliférant, la majorité des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM la rembourse. Le Comité estime que la préparation magistrale de propranolol oral est un comparateur approprié pour ce qui est du coût et qu'il est justifié que la préparation pédiatrique commercialisée coûte un peu plus cher.

Contexte :

Hemangioli est une solution orale renfermant 3,75 mg de propranolol par ml; le médicament est indiqué dans le traitement de l'HI proliférant nécessitant une thérapie systémique dans les cas que voici : hémangiome entraînant un risque vital ou fonctionnel, hémangiome ulcéré douloureux ou ne répondant pas aux mesures simples de soin de plaies et hémangiome avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. Selon la monographie, 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.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes touchées par l'HI.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts de patients (AboutFace Craniofacial Family Society) a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Il a collecté l'information par des médias sociaux, des courriels et des entretiens téléphoniques individuels. Voici le résumé des principaux commentaires du groupe de défense des patients :

- Les patients atteints d'HI peuvent être aux prises à terme avec une difformité et une déficience fonctionnelle, et ils devront peut-être subir des traitements douloureux et effractifs (p. ex., laser ou chirurgie), ce qui peut laisser des cicatrices.
- Les répercussions psychosociales de la maladie peuvent avoir un effet défavorable sur le développement et le bien-être des patients. Des patients et des aidants mentionnent que les hémangiomes au visage sont particulièrement inquiétants; l'enfant pourrait être victime d'intimidation et de discrimination, ce qui pourrait le pousser à éviter les interactions sociales, à s'isoler et à lui faire perdre son estime de soi.
- Les proches aidants se sentent anxieux et stressés à la perspective des effets psychosociaux d'élever un enfant atteint d'HI, qui pourraient altérer leur réseau social, leur estime d'eux-mêmes, leur santé mentale et leurs aspirations à la fois pour eux et pour leur enfant. Ils auront sans doute à prendre des décisions difficiles sur la poursuite d'un traitement de l'HI qui peut être douloureux pour l'enfant et qui ne sera peut-être pas efficace, ou sur l'interruption du traitement tout en sachant qu'il pourrait y avoir des conséquences à long terme.
- Les personnes qui ont été aux prises avec l'HI et les aidants soulignent la nécessité de disposer d'autres options thérapeutiques, en particulier non chirurgicales, dans le traitement de l'HI. Selon eux, un traitement administré par la voie orale serait bénéfique, surtout s'il réduit la nécessité de recourir à des interventions effractives comme la chirurgie ou le laser.

Essais cliniques

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, qui exclut les formes plus graves d'HI (mettant la vie ou des fonctions physiologiques en péril ou HI gravement ulcéré). 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.

Le plan adaptatif de cette étude va comme suit : la première étape consiste à déterminer la dose et la durée du traitement par le propranolol, l'analyse intermédiaire étant effectuée sur les 190 premiers patients randomisés; la seconde étape a pour objectif de 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). Ce schéma posologique correspond à la posologie de la solution orale de propranolol recommandée par Santé Canada, et le PCEM a examiné le médicament à cette dose.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La résolution complète ou quasi complète en 24 semaines selon une évaluation centralisée (groupe d'examineurs) (principal critère d'efficacité) et selon l'évaluation des chercheurs de l'étude (critère d'efficacité secondaire). Le protocole de l'étude ne définit pas la résolution complète; quant à la résolution quasi complète, il s'agit de la 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. Pour l'évaluation sur le site de l'étude, la définition de la résolution quasi complète est élargie pour comprendre, outre l'évaluation visuelle, des éléments palpables.
- La résolution complète en 48 semaines, évaluée par les chercheurs du site de l'étude; elle s'entend de la résolution complète de l'hémangiome cible sans séquelles ou avec des séquelles minimales (c.-à-d. télangiectasie, dyschromie maculaire ou changement de la texture minimale).
- L'évolution de l'HI cible est évaluée de façon centralisée par le groupe d'examineurs et localement par les chercheurs du site de l'étude et les aidants. L'évaluation compare 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.
- Le délai d'amélioration soutenue qui désigne la période allant de la randomisation au moment où l'HI cible s'améliore de façon constante. La proportion de patients jouissant d'une amélioration soutenue à chacun des moments d'évaluation est indiquée selon l'estimation de Kaplan-Meier.
- La variation de la taille et de la couleur de l'hémangiome cible selon l'évaluation centralisée par le groupe d'examineurs.
- Les chercheurs du site de l'étude ont documenté les complications de l'HI cible que voici : la déficience fonctionnelle, l'ulcération ou l'hémorragie.

Efficacité

- À l'évaluation centralisée de la résolution complète ou quasi complète, les examineurs ont constaté que 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 que ceux de l'analyse primaire :
 - âge 35 à 90 jours : propranolol (67,6 % [25/37]) contre placebo (10,0 % [2/20]);

- âge > 90 jours : propranolol (56,3 % [36/64]) contre placebo (0,0 % [0/35]);
- HI au visage : propranolol (60,6 % [43/71]) contre placebo (5,0 % [2/40]);
- HI ailleurs qu'au visage : propranolol (60,0 % [18/30]) contre placebo (0,0 % [0/15]).
- 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 %]; $P = 0,4419$).
- 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 selon l'évaluation des chercheurs (7,9 % contre 1,8 %; $P = 0,4876$).
- Selon l'évaluation centralisée, 72,7 % des patients traités par le propranolol jouissent d'une amélioration soutenue en cinq semaines 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. 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 sur le plan de l'amélioration durable est statistiquement significative tant dans l'évaluation centralisée que dans l'évaluation sur le site de l'étude ($P < 0,0001$ dans les deux cas).
- La surface de l'HI cible est réduite de manière statistiquement significative la semaine 12 ($P = 0,0001$) et la semaine 24 ($P = 0,0093$) 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.
- 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.
- Dans la phase de prolongation en mode ouvert de l'étude 201, 11,5 % (7/61) 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 (5 de ces 7 patients ont bénéficié d'une résolution complète ou quasi complète en 96 semaines).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

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 apparu au traitement 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.

- 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 dans les deux groupes, tandis que « l'aggravation de la maladie » est un motif d'abandon pour deux patients du groupe du placebo. La bronchiolite et la bronchite sont des motifs d'abandon pour un patient du groupe du propranolol.
- 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.
- Un patient du groupe du placebo, 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.

Cout et rapport cout/efficacité

La solution orale de propranolol est offerte à la teneur de 3,75 mg/ml en flacons de 120 ml au prix de 273,70 \$ le flacon.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare la solution orale de propranolol à l'approche « attentiste » (pas de traitement) dans la prise en charge de nourrissons atteints d'un HI proliférant nécessitant une thérapie systémique dans un horizon temporel de 10 ans. Le modèle évalue l'évolution de l'état de santé des patients en trois phases en fonction de l'âge : le traitement actif (jusqu'à un an), l'involution spontanée (d'un an à cinq ans) et la période après l'involution (de six ans à dix ans). Chaque phase comprend trois états de santé Markov (réussite, échec et décès). Les patients ont trois mois au début de la modélisation et ils sont traités pendant six mois. La réussite thérapeutique s'entend de la résolution complète ou quasi complète des lésions. La durée du cycle va de trois mois la première année à un an par la suite. Le fabricant en arrive au rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 26 203 \$ l'année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour le propranolol comparativement à l'approche attentiste.

La principale limite de l'analyse économique de l'avis du PCEM tient au choix du comparateur. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour les besoins de la revue systématique, la préparation magistrale de propranolol est à l'heure actuelle le traitement de première intention de l'HI au Canada. On n'a pu évaluer le rapport cout/efficacité comparatif de la solution orale de propranolol et de la préparation magistrale de propranolol pour cause d'absence de preuves. La solution orale de propranolol (273,70 \$ le flacon de 120 ml [450 mg]) coûte beaucoup plus cher que 450 mg de propranolol oral en préparation magistrale (1,21 \$ en faisant abstraction des frais de préparation magistrale à la pharmacie, estimés de 9,71 \$ à 30 \$).

Dans le cas où l'approche attentiste est considérée comme un comparateur approprié, le PCEM relève néanmoins plusieurs limites et sources d'incertitude dans l'analyse du fabricant : la population modélisée ne représente pas tous les patients admissibles au traitement; l'ampleur de l'effet thérapeutique varie considérablement selon le type d'évaluations (examen de photographies ou évaluation visuelle du chercheur) dans l'étude 201; il se peut que la durée de traitement ait été sous-estimée; la valeur d'utilité associée à la réussite est surestimée. Dans ses propres analyses, le PCEM obtient un RCUD qui va de 113 000 \$ l'AVAQ à 399 000 \$ l'AVAQ selon le mode de détermination de la réponse thérapeutique (examen de photographies ou évaluation visuelle d'un chercheur). Donc, le prix devrait baisser dans une mesure allant de 56 % à 90 % pour que le RCUD diminue à 50 000 \$ l'AVAQ.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne le peu de preuves sur les aspects que voici :

- L'évaluation pharmacoéconomique du fabricant fait exclusion de deux des trois groupes de patients admissibles au traitement par la solution orale de propranolol selon l'indication autorisée par Santé Canada (c.-à-d. les patients présentant des hémangiomes mettant leur vie ou des fonctions physiologiques en péril et les patients présentant des hémangiomes ulcérés douloureux ou ne répondant pas aux mesures simples de soin des plaies); le PCEM n'a pu procéder à cette évaluation faute de données. Par conséquent, le rapport cout/efficacité de la solution orale de propranolol chez ces patients est inconnu.
- La durée de traitement optimale en pratique clinique reste à évaluer.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 janvier 2017

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

Programme commun d'évaluation des médicaments

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.