

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 février 2013

SONOVUE 8 µl/ml, poudre et solvant pour dispersion injectable

Boîte de 1 flacon, 1 seringue pré-remplie et 1 système de transfert MiniSpike (CIP : 34009 357 564-6 6)

Laboratoire BRACCO IMAGING France

DCI	hexafluorure de soufre (microbulles)
Code ATC (2013)	V08DA05 (produit de contraste)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Echocardiographie Examen Doppler des gros vaisseaux Examen Doppler des microvaisseaux

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Date de l'AMM (procédure centralisée) : 26 mars 2001</u>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes suivants : angiologues, cardiologues, neurologues, radiologues, réanimateurs médicaux et anesthésistes réanimateurs.
Classement ATC	2013 V Divers V08 Produits de contraste V08D Produits pour échographie V08DA Produits pour échographie V08DA05 hexafluorure de soufre

02 CONTEXTE

Examen du dossier de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 3 avril 2008 (JO du 15 avril 2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

SonoVue est destiné à être utilisé au cours d'un examen échographique, afin d'améliorer l'échogénicité du sang, ce qui permet une amélioration du rapport signal/bruit.

SonoVue doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure.

Echocardiographie

SonoVue est un produit de contraste pour échocardiographie, traversant le lit capillaire pulmonaire, utilisé chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire connue ou suspectée. Il permet l'opacification des cavités cardiaques et améliore la définition du relief endocardique du ventricule gauche.

Examen Doppler des gros vaisseaux

SonoVue augmente la précision dans la détection ou l'exclusion d'anomalies des artères cérébrales et carotides extracrâniennes ou des artères périphériques, en améliorant le rapport signal/bruit en mode Doppler.

SonoVue augmente la qualité de l'image Doppler du flux sanguin et la durée du rehaussement du signal cliniquement utile lors de l'examen de la veine porte.

Examen Doppler des microvaisseaux

SonoVue améliore la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein au cours des examens Doppler, permettant une caractérisation plus spécifique des lésions. »

03.2 Posologie

Cf RCP

03.3 Contre-indications

« - Syndrome coronarien aigu et récent ou cardiopathie ischémique instable notamment : infarctus du myocarde en phase de constitution ou en évolution, angor typique de repos dans les 7 jours précédents, aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents, intervention récente sur les artères coronaires ou tout autre facteur suggérant une instabilité clinique (par exemple, altération récente de l'ECG, modification des paramètres cliniques ou biologiques), d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une insuffisance cardiaque stade III ou IV, ou de troubles du rythme sévères

- shunt droit-gauche
- hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg)
- hypertension systémique non contrôlée
- syndrome de détresse respiratoire
- hypersensibilité à l'hexafluorure de soufre ou à l'un des autres composants de SonoVue. »

03.4 Principales mises en garde spéciales et précautions d'emploi (cf RCP)

« Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque. L'utilisation de SonoVue dans le cadre d'une échocardiographie de stress, doit être réservée aux patients cliniquement stables, c'est-à-dire en l'absence de douleur thoracique ou de modification de l'ECG dans les deux jours qui précèdent. [...]

Une attention particulière doit être apportée :

- au suivi des patients porteurs d'une maladie ischémique cardiaque, car, chez ces patients, les réactions de type allergique et/ou de vasodilatation peuvent mettre en jeu le pronostic vital ;
- lors de l'administration chez les patients porteurs de maladie pulmonaire cliniquement significative, notamment bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. [...]

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des études cliniques issues d'une recherche bibliographique évaluant les performances de SonoVue pour le diagnostic des lésions focales hépatiques. Toutes ces études^{1,2,3,4,5,6} ainsi qu'une méta-analyse⁷ ont comparé l'échographie de contraste réalisée avec

¹ Tranquart F. et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in the blinded assessment of focal liver lesions in comparison with MDCT and CEMRI: Results from a multicentre clinical trial. EJC Supplements 2008 ; 6:9-15

² Tranquart F. et al. Echographie de contraste temps réel dans la prise en charge diagnostique des lésions nodulaires hépatiques : évaluation des performances diagnostiques et de l'impact économique sur une étude multicentrique française. J Radiol 2009 ; 90:109-122

SonoVue, à des techniques de référence : TDM (TomoDensitoMétrie) et IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), avec injection de produit de contraste, examen anatomopathologique de biopsie ou pièce opératoire.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation faite par la Commission de la transparence dans ses précédents avis des performances diagnostiques de l'échographie de contraste avec SonoVue.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2010 au 30 septembre 2011).

Aucun nouveau risque n'a été identifié.

Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent de la Commission.

Le suivi particulier des réactions (attendues) d'hypersensibilité / anaphylactiques (s'inscrivant dans le plan de gestions des risques) et des réactions vasovagales est poursuivi.

Le RCP précise que dans certains cas d'hypersensibilité, chez des patients avec une pathologie coronarienne sous-jacente, des cas d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

04.3 Données d'utilisation

La spécialité SonoVue n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans le panel IMS-EPPM.

Selon les données du GERS, 10 698 flacons ont été délivrés en ville (CMA octobre 2012).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'échographie de contraste ont été prises en compte^{8,9,10,11}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis de la CT du 7 novembre 2007), la place de la spécialité SonoVue dans la stratégie diagnostique n'a pas été modifiée.

³ Strobel D. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions – Diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall in Med* 2008 ; 29:499-505

⁴ Seitz K. et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions – Prospective comparison in clinical practice : CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial) parts of this manuscript were presented at the ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos *Ultraschall in Med* 2009 ; 30:383-389

⁵ Seitz K. et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions – Prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. MRI – A prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall in Med* 2010 ; 31:492-499

⁶ Strobel D. et al. Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (≤ 20 mm) and subcentimetric (≤ 10 mm) focal liver lesions in comparison with histology – Results of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall in Med* 2011 ; 32:593-597

⁷ Guang Y. et al. Diagnosis value of focal liver lesions with SonoVue-enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced MRI: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011 – Epub Aug 18th, 2011

⁸ Correas J.M., Tranquart F, Claudon M. Nouvelles recommandations pour l'utilisation des agents de contraste ultrasonores : mise à jour 2008. *J Radiol* 2009 ; 90:123-140

⁹ Claudon M. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – Update 2008. *Ultraschall in Med* 2008 ; 29:28-44

¹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. SonoVue (sulphur hexafluoride microbubbles) contrast agent for contrast-enhanced ultrasound imaging of the liver. NICE diagnostics guidance 5 – August 2012 – www.nice.org.uk/dg5

¹¹ Senior R. et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European association of echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2009 ; 10:194-212

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 novembre 2007 (renouvellement d'inscription) n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

SonoVue est un produit de contraste pour échographie destiné aux examens micro et macro-vasculaires et à l'échocardiographie, chez des patients pour lesquels l'examen sans amplification de contraste ne permet pas de conclure. Les pathologies concernées sont celles du foie et du sein, du cœur, des gros vaisseaux (artères cérébrales et périphériques, carotides extra-crâniennes, veine porte). Les indications diagnostiques de la spécialité SonoVue dans ces domaines regroupent différentes pathologies de nature et gravité très variées, potentiellement graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou altérer la qualité de vie. Le critère de gravité de l'affection est déterminé par les résultats de la procédure d'exploration réalisée avec SonoVue.

La spécialité SonoVue est un médicament à visée diagnostique.

Son rapport efficacité/ effets indésirables est important.

C'est un produit de 2^{ème} intention. SonoVue est utilisé dès lors qu'un examen par ultrasonographie de contraste est nécessaire après une 1^{ère} échographie sans produit de renforcement du signal n'ayant pas permis de fournir les éléments utiles au diagnostic. SonoVue doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure. La procédure d'échographie de contraste avec SonoVue peut intervenir à différents stades tels que le dépistage, la confirmation diagnostique, pour préciser l'étendue ou la gravité de la maladie, ainsi que pour orienter la prise en charge thérapeutique initiale ou son suivi.

Il existe des alternatives diagnostiques à cette spécialité.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité SonoVue reste important dans les indications de son AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.